



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> :</b> <b>C07D 333/38, A61K 31/38, C07D 409/12, 417/12</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 00/17191</b> <b>(43) Date de publication internationale:</b> 30 mars 2000 (30.03.00)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR99/02251 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 22 septembre 1999 (22.09.99) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 98/11867 23 septembre 1998 (23.09.98) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 51/53, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> BIGG, Dennis [FR/FR]; 12, rue des Bénédictines, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). CHABRIER DE LASSAUNIERE, Pierre-Etienne [FR/FR]; 134, quai Louis Blériot, F-75016 Paris (FR). AUVIN, Serge [FR/FR]; 4, rue Chanteclair, F-91370 Mauchamps (FR). HARNETT, Jeremiah [IE/FR]; 32, allée de la Bergerie, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). ULIBARRI, Gérard [FR/FR]; 20, rue du Royaume, F-91440 Bures-sur-Yvette (FR). <b>(74) Mandataire:</b> BOURGOUIN, André; Beaufour Ipsen - S.C.A.F., Direction de la Propriété Industrielle, 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Publiée</b> <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i>
<b>(54) Title:</b> NOVEL N-(IMINOMETHYL)AMINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION, THEIR USE AS MEDICINES AND COMPOSITIONS CONTAINING THEM <b>(54) Titre:</b> NOUVEAUX DERIVES DE N-(IMINOMETHYL)AMINES, LEUR PREPARATION, LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT <b>(57) Abstract</b> <p>The invention concerns novel N-(iminomethyl)amine derivatives comprising in their skeleton the aminophenylamine, oxodiphenylamine, carbazole, phenazine, phenoxazine or oxodiphenyl motif, their use as medicines and pharmaceutical compositions containing them. The invention concerns in particular the following compounds: -4-{{2-thienyl (imino) methyl}amino}-N-[2-(phenylamino) phenyl]-benzenebutanamide; -4-{{2-thienyl (imino) methyl}amino}-N-[4-(phenylamino) phenyl]-benzenebutanamide; -N'-[4-(10H-phenothiazin-2-yloxy) phenyl]-2-thiophenecarboximidamide; -4-(4-{{amino (2-thienyl) methylidene} amino}phenyl)-N-(10H-phenothiazin-3-yl) butanamide; -3-[(3-{{amino (2-thienyl) methylidene} amino)-benzyl} amino)-N-(4-anilinophenyl) propanamide; -N'-(4-{2-[(10H-phenothiazin-3-ylmethyl) amino] ethyl}phenyl)-2-thiophene carboximidamide.</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>La présente invention a pour objet des nouveaux dérivés de N-(iminométhyl)amines comportant dans leur squelette le motif aminodiphénylamine, oxodiphénalamine, carbazole, phénazine, phénothiazine, phénoxazine ou oxodiphényle, leur utilisation comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les contenant. Elle concerne notamment les composés suivants: -4-{{2-thiényl (imino) méthyl}amino}-N-[2-(phénylamino) phényl]-benzènebutanamide; -4-{{2-thiényl (imino) méthyl}amino}-N-[4-(phénylamino) phényl]-benzènebutanamide; -N'-[4-(10H-phénothiazin-2-yloxy) phényl]-2-thiophénecarboximidamide; -4-(4-{{amino (2-thiényl) méthylidène} amino}phényl)-N-(10H phénothiazin-3-yl) butanamide; -3-[(3-{{amino (2-thiényl) méthylidène} amino)-benzyl} amino)-N-(4-anilinophényl) propanamide; -N'-(4-{2-[(10H-phénothiazin-3-ylméthyl) amino] éthyl}phényl)-2-thiophénecarboximidamide.</p>		

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

<b>AL</b>	Albanie	<b>ES</b>	Espagne	<b>LS</b>	Lesotho	<b>SI</b>	Slovénie
<b>AM</b>	Arménie	<b>FI</b>	Finlande	<b>LT</b>	Lituanie	<b>SK</b>	Slovaquie
<b>AT</b>	Autriche	<b>FR</b>	France	<b>LU</b>	Luxembourg	<b>SN</b>	Sénégal
<b>AU</b>	Australie	<b>GA</b>	Gabon	<b>LV</b>	Lettonie	<b>SZ</b>	Swaziland
<b>AZ</b>	Azerbaïdjan	<b>GB</b>	Royaume-Uni	<b>MC</b>	Monaco	<b>TD</b>	Tchad
<b>BA</b>	Bosnie-Herzégovine	<b>GE</b>	Géorgie	<b>MD</b>	République de Moldova	<b>TG</b>	Togo
<b>BB</b>	Barbade	<b>GH</b>	Ghana	<b>MG</b>	Madagascar	<b>TJ</b>	Tadjikistan
<b>BE</b>	Belgique	<b>GN</b>	Guinée	<b>MK</b>	Ex-République yougoslave de Macédoine	<b>TM</b>	Turkménistan
<b>BF</b>	Burkina Faso	<b>GR</b>	Grèce	<b>ML</b>	Mali	<b>TR</b>	Turquie
<b>BG</b>	Bulgarie	<b>HU</b>	Hongrie	<b>MN</b>	Mongolie	<b>TT</b>	Trinité-et-Tobago
<b>BJ</b>	Bénin	<b>IE</b>	Irlande	<b>MR</b>	Mauritanie	<b>UA</b>	Ukraine
<b>BR</b>	Brésil	<b>IL</b>	Israël	<b>MW</b>	Malawi	<b>UG</b>	Ouganda
<b>BY</b>	Bélarus	<b>IS</b>	Islande	<b>MX</b>	Mexique	<b>US</b>	Etats-Unis d'Amérique
<b>CA</b>	Canada	<b>IT</b>	Italie	<b>NE</b>	Niger	<b>UZ</b>	Ouzbékistan
<b>CF</b>	République centrafricaine	<b>JP</b>	Japon	<b>NL</b>	Pays-Bas	<b>VN</b>	Viet Nam
<b>CG</b>	Congo	<b>KE</b>	Kenya	<b>NO</b>	Norvège	<b>YU</b>	Yougoslavie
<b>CH</b>	Suisse	<b>KG</b>	Kirghizistan	<b>NZ</b>	Nouvelle-Zélande	<b>ZW</b>	Zimbabwe
<b>CI</b>	Côte d'Ivoire	<b>KP</b>	République populaire démocratique de Corée	<b>PL</b>	Pologne		
<b>CM</b>	Cameroun	<b>KR</b>	République de Corée	<b>PT</b>	Portugal		
<b>CN</b>	Chine	<b>KZ</b>	Kazakstan	<b>RO</b>	Roumanie		
<b>CU</b>	Cuba	<b>LC</b>	Sainte-Lucie	<b>RU</b>	Fédération de Russie		
<b>CZ</b>	République tchèque	<b>LI</b>	Liechtenstein	<b>SD</b>	Soudan		
<b>DE</b>	Allemagne	<b>LK</b>	Sri Lanka	<b>SE</b>	Suède		
<b>DK</b>	Danemark	<b>LR</b>	Libéria	<b>SG</b>	Singapour		
<b>EE</b>	Estonie						

**Nouveaux dérivés de N-(iminométhyl)amines, leur  
préparation, leur application à titre de médicaments et les  
compositions pharmaceutiques les contenant**

La présente invention a pour objet des nouveaux dérivés de N-(iminométhyl)amines comportant dans leur squelette le motif aminodiphénylamine, oxodiphénylamine, carbazole, phénazine, phénothiazine, phénoxazine ou oxodiphényle. Ces dérivés présentent une activité inhibitrice des enzymes NO-synthases produisant le monoxyde d'azote NO et / ou une activité piègeuse des formes réactives de l'oxygène (ROS pour "reactive oxygen species "). L'invention concerne les dérivés correspondant à la formule générale (I) définie ci-après, leurs méthodes de préparation, les préparations pharmaceutiques les contenant et leur utilisation à des fins thérapeutiques, en particulier leur utilisation en tant qu'inhibiteurs des NO-synthases et piègeurs de formes réactives de l'oxygène de manière sélective ou non.

Compte tenu du rôle potentiel du NO et des ROS en physiopathologie, les nouveaux dérivés décrits répondant à la formule générale (I) peuvent produire des effets bénéfiques ou favorables dans le traitement de pathologies où ces espèces chimiques sont impliquées. Notamment :

- 15 • Les maladies inflammatoires et prolifératives comme par exemple l'athérosclérose, l'hypertension pulmonaire, la détresse respiratoire, la glomérulonéphrite, l'hypertension portale, le psoriasis, l'arthrose et l'arthrite rhumatoïde, les fibroses, l'angiogenèse, les amyloïdoses, les inflammations du système gastro-intestinal (colite ulcéreuse ou non, maladie de Crohn), les diarrhées.
- 20 • Les maladies affectant le système pulmonaire ou les voies aériennes (asthme, sinusites, rhinites).
- Les maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires comprenant par exemple la migraine, l'hypertension artérielle, le choc septique, les infarctus cardiaques ou cérébraux d'origine ischémique ou hémorragiques, les ischémies et les thromboses.

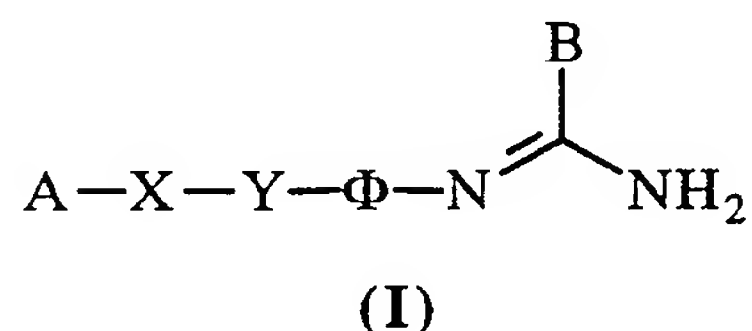
- Les troubles du système nerveux central ou périphérique comme par exemple les maladies neurodégénératives où l'on peut notamment citer les infarctus cérébraux, l'hémorragie sub arachnoïde, le vieillissement, les démences séniles, y compris la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la maladie de Parkinson, la maladie de Creutzfeld Jacob et les maladies à prions, la sclérose latérale amyotrophique ; les neuropathies oculaires comme le glaucome mais aussi la douleur, les traumatismes cérébraux ou de la moelle épinière, l'addiction aux opiacées, à l'alcool et aux substances induisant une accoutumance, les désordres cognitifs, les encéphalopathies, les encéphalopathies d'origine virale ou toxique.
- Les troubles du muscle squelettique et des jonctions neuromusculaires (myopathie, myosite) ainsi que les maladies cutanées.
- La cataracte.
- Les transplantations d'organes.
- Les maladies auto-immunes et virales comme par exemple le lupus, le sida, les infections parasitaires et virales, le diabète et ses complications, la sclérose en plaques.
- Le cancer.
- Les maladies neurologiques associées à des intoxications (empoisonnement au Cadmium, inhalation de n-hexane, pesticide, herbicide), à des traitements (radiothérapie) ou à des désordres d'origine génétique (maladie de Wilson).
- Toutes les pathologies caractérisées par une production excessive ou un dysfonctionnement de NO et/ou des ROS.

Dans l'ensemble de ces pathologies, il existe des évidences expérimentales démontrant l'implication du NO ou des ROS (*J. Med. Chem.* (1995) **38**, 4343-4362 ; *Free Radic. Biol. Med.* (1996) **20**, 675-705 ; *The Neuroscientist* (1997) **3**, 327-333).

- Par ailleurs les inventeurs ont déjà décrit dans des brevets antérieurs des inhibiteurs de NO Synthases et leur utilisation (brevets US 5,081,148 ; US 5,360,925), et plus récemment l'association de ces inhibiteurs avec des produits possédant des propriétés antioxydantes ou antiradicalaires (demande de brevet PCT WO 98/09653). Ils ont aussi décrit dans des demandes non encore publiées d'autres dérivés d'amidines ou, plus récemment, des dérivés d'aminopyridines. Ces dérivés d'amidines ou d'aminopyridines présentent la particularité d'être à la fois des inhibiteurs de NO Synthases et des inhibiteurs de ROS.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'amidines, leur préparation et leur application en thérapeutique.

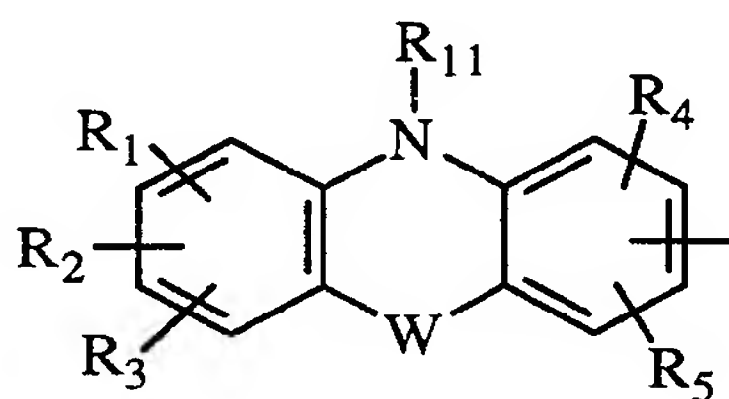
Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I) :



dans laquelle

- 5  $\Phi$  représente une liaison ou un radical phénylène pouvant compter, outre les deux chaînes déjà représentées dans la formule générale (I), jusqu'à deux substituants choisis parmi un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe OH, et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

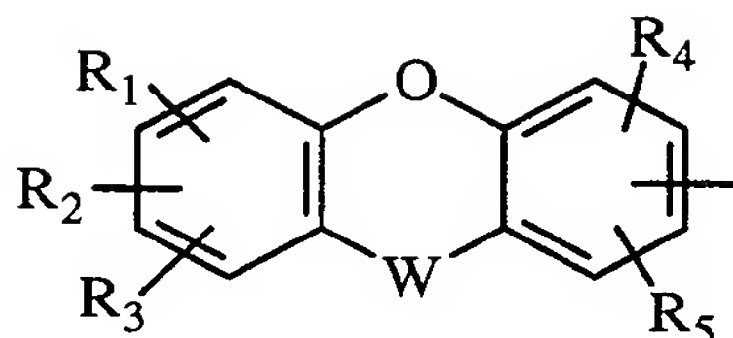
A représente un radical



- 10 dans lequel  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical cyano, nitro ou  $\text{NR}_6\text{R}_7$ ,  
 $R_6$  et  $R_7$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou encore  
 15 un groupe  $-\text{COR}_8$ ,  
 $R_8$  représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou  $\text{NR}_9\text{R}_{10}$ ,  
 $R_9$  et  $R_{10}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,  
 20  $R_{11}$  représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical  $-\text{COR}_{12}$ ,  
 et  $R_{12}$  représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,



ou un radical



dans lequel  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical cyano, nitro ou  $NR_6R_7$ ,

- 5  $R_6$  et  $R_7$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou encore un groupe  $-COR_8$ ,

$R_8$  représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou  $NR_9R_{10}$ ,

- 10  $R_9$  et  $R_{10}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

- B représente  $-CH_2-NO_2$ , un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, aryle carbocyclique ou hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et notamment les radicaux thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole, le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les radicaux alkyle, alkényle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou B représente un radical  $NR_{13}R_{14}$ , dans lequel  $R_{13}$  et  $R_{14}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical cyano ou nitro, ou  $R_{13}$  et  $R_{14}$  forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de cinq à six chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  ou  $-S-$  ;

- W n'existe pas, ou représente une liaison, ou O, S ou  $NR_{15}$ , dans lequel  $R_{15}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

X représente une liaison ou un radical  $(CH_2)_k-NR_{16}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-NR_{16}-CO-$ ,  $-CO-NR_{16}-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$ ,  
k représentant 0 ou 1 ;

Y représente une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux  $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$ ,

- Q représentant pipérazine, homopipérazine, 2-méthylpipérazine, 2,5-diméthylpipérazine,  
 5 4-oxypipéridine ou 4-aminopipéridine,  
 m et n étant des entiers de 0 à 6 ;

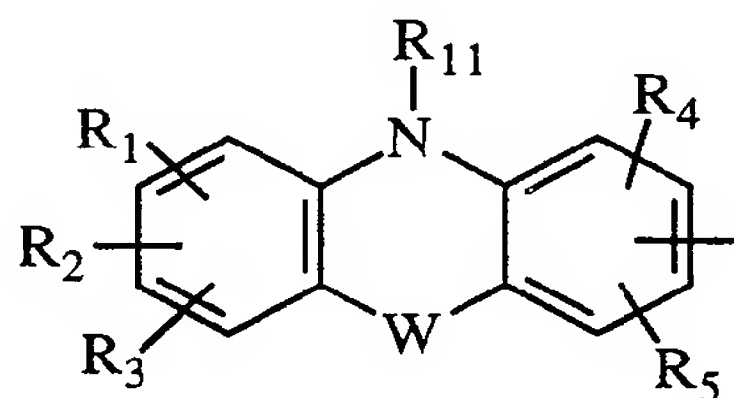
$R_{16}$ ,  $R_{17}$  et  $R_{18}$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

ou sont des sels des produits précédemment mentionnés.

- 10 Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle.  
 Par alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend les radicaux dont le radical alkyle a la signification indiquée précédemment. Enfin, par halogène, on  
 15 entend les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

De préférence, les composés selon l'invention seront des composés de formule générale (I) tels que :

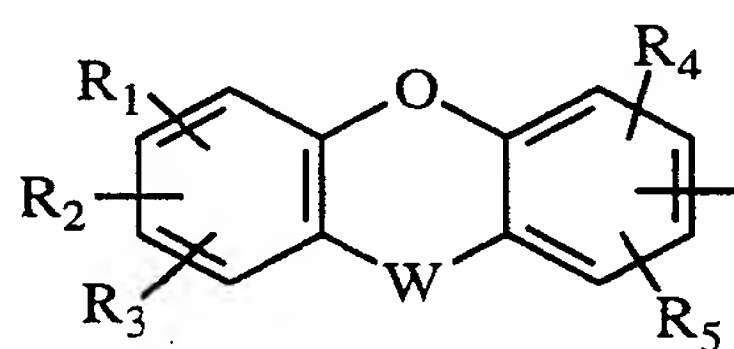
A représente un radical



- dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, le  
 20 groupe OH ou un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

$R_{11}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

ou un radical



dans lequel  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

5 B représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et notamment les radicaux thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole, le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les radicaux alkyle, alkényle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

10 W n'existe pas, ou représente une liaison, S ou  $NR_{15}$ , dans lequel  $R_{15}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

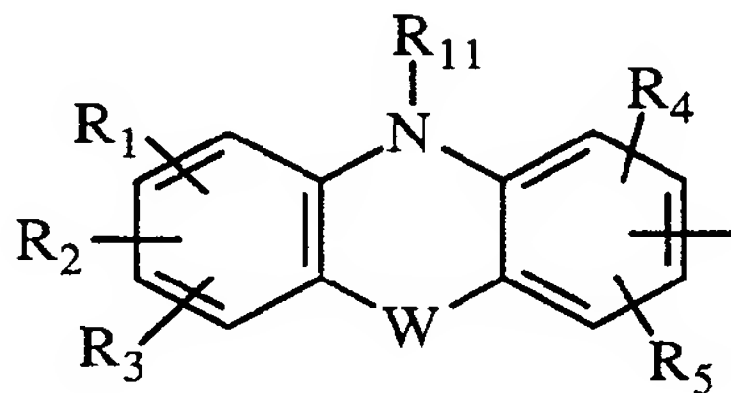
X représente une liaison ou un radical  $-(CH_2)_k-NR_{16}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-NR_{16}-CO-$ ,  $-CO-NR_{16}-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$ ,  
k représentant 0 ou 1 ;

15 Y représente une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux  $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$ ,  
Q représentant pipérazine, homopipérazine, 2-méthylpipérazine, 2,5-diméthylpipérazine, 4-oxypipéridine ou 4-aminopipéridine,  
20 m et n étant des entiers de 0 à 6 ;

ou sont des sels des produits précédemment mentionnés.

Plus préférentiellement, les composés selon l'invention seront des composés de formule générale (I) tels que :

A représente un radical

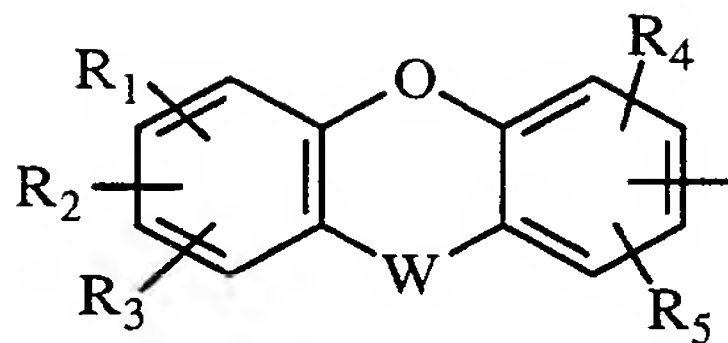


25 dans lequel  $R_1, R_2, R_3, R_4$  et  $R_5$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

$R_{11}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,



ou un radical



dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

- 5 B représente l'un des radicaux phényle, thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi les radicaux alkyle, alkényle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

W n'existe pas, ou représente une liaison, S ou  $NR_{15}$ , dans lequel  $R_{15}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

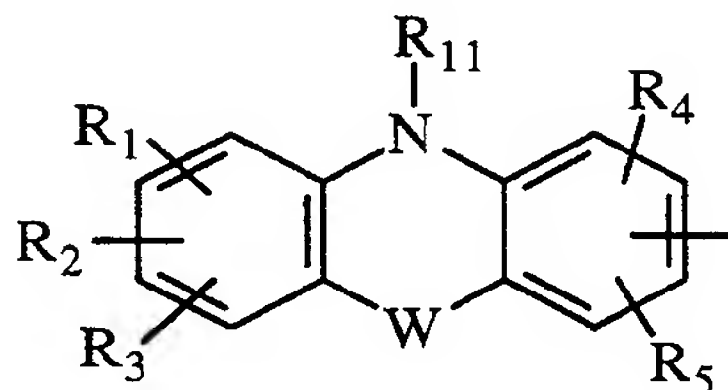
X représente une liaison ou un radical  $-(CH_2)_k-NR_{16}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-NR_{16}-CO-$ ,  $-CO-NR_{16}-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$ , k représentant 0 ou 1 ;

Y représente une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux  $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$ , Q représentant pipérazine, homopipérazine, 2-méthylpipérazine, 2,5-diméthylpipérazine, 4-oxypipéridine ou 4-aminopipéridine, m et n étant des entiers de 0 à 6 ;

20 ou sont des sels des produits précédemment mentionnés.

Encore plus préférentiellement, les composés selon l'invention seront des composés de formule générale (I) tels que :

A représente un radical



dans lequel  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

$R_{11}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;

B représente le radical thiophène ;

5 W n'existe pas, représente une simple liaison ou S ;

X n'existe pas ou représente un radical  $-(CH_2)_k-NR_{16}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-NR_{16}-CO-$ ,  $-CO-NR_{16}-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$ ,

k représentant 0 ou 1 ;

Y représente une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux  $-(CH_2)_m-$ ,  
 10  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  
 $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$ ,

Q représentant pipérazine,

m et n étant des entiers de 0 à 6 ;

$R_{16}, R_{17}$  et  $R_{18}$  représentent un atome d'hydrogène ;

15 ou sont des sels des produits précédemment mentionnés.

Seront tout particulièrement préférés les composés suivants décrits dans les exemples :

- N-[4-(phénylamino)phényl]-2-thiophénecarboximidamide ;

- 4-{[2-thiényle(imino)méthyl]amino}-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzèneacétamide ;

- {4-{[2-thiényle(imino)méthyl]amino}phénoxy}-N-[4-(phénylamino)phényl]-acétamide ;

20 - 4-{[2-thiényle(imino)méthyl]amino}-N-[2-(phénylamino)phényl]-benzènebutanamide ;

- 4-{[2-thiényle(imino)méthyl]amino}-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzènebutanamide ;

- 4-{[2-thiényle(imino)méthyl]amino}-N-[4-(4-méthoxyphénylamino)phényl]-benzènebutanamide ;

25 - [4-(phénylamino)phényl]-carbamate de 2-{4-{[2-thiényle(imino)méthyl]amino}phényl}-éthyle ;

- N-{2-{4-{[2-thiényle(imino)méthyl]amino}phényl}éthyl}-N'-[4-(phénylamino)phényl]-urée ;

- 4-{4-{[2-thiényl(imino)méthyl]amino}phényle}-N-[4-(phénylamino)phényle]-1-pipérazine acétamide ;
- 1-{[(4-phénylamino)phénylamino]carbonyl}-4-{4-{[2-thiényl(imino)méthyl]amino}phényle}-pipérazine ;
- 5 - 4-{[2-thiényl(imino)méthyl]amino}-N-[4-(phénylamino)phényle]-benzènebutanamine ;
- 3-{[2-thiényl(imino)méthyl]amino}-N-[4-(phénylamino)phényle]-benzènepropanamide ;
- 4-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phényle)-N-[2-(4-toluidino)phényle]butanamide ;
- 4-anilinophényle-4-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}-phényle)butanoate ;
- 10 - 4-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phényle)-N-[2-(4-toluidino)phényle]butanamide ;
- N'-{4-[4-(3-anilinophénoxy)butyle]phényle}-2-thiophène-carboximidamide ;
- N'-(9H-carbazol-3-yl)-2-thiophène-carboximidamide ;
- 4-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phényle)-N-(9H-carbazol-3-yl)butanamide ;
- 15 - N'-[4-(10H-phénothiazin-2-yloxy)phényle]-2-thiophène-carboximidamide ;
- N'-{4-[(10-méthyl-10H-phénothiazin-2-yl)oxy]phényle}-2-thiophène-carboximidamide ;
- 4-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phényle)-N-(10H-phénothiazin-3-yl)butanamide ;
- N'-(4-{4-[2-(10H-phénothiazin-2-yloxy)éthyle]-1-pipérazinyle}phényle)-2-
- 20 thiophène-carboximidamide ;
- 4-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phényle)-N-[4-(4-toluidino)phényle]butanamide ;
- 3-anilinophényle 4-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}-phényle)butanoate ;
- 2-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phényle)-N-[2-(9H-carbazol-4-yloxy)éthyle]acétamide ;
- 25 - N-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phényle)-2-anilinobenzamide ;

- N-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phénylethyl)-2-(2,3-diméthylanilino)benzamide ;
  - N'-{4-[4-(2-anilinobenzoyl)-1-pipérazinyle]phényle}-2-thiophène-carboximidamide ;
  - N'-(4-{4-[2-(2,3-diméthylanilino)benzoyl]-1-pipérazinyle}phényle)-2-thiophène-carboximidamide ;
  - 5 - 4-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényle)-N-(4-phénoxyphényle)butanamide ;
  - N-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phénylethyl)-4-(4-hydroxyphénoxy)benzamide ;
  - N-[2-(9H-carbazol-4-yloxy)éthyle]-2-thiophène-carboximidamide ;
  - 10 - N-[3-(9H-carbazol-4-yloxy)propyle]-2-thiophène-carboximidamide ;
  - N-{4-[4-(10H-phénothiazine-2-yloxy)butyle]phényle}-2-thiophène-carboximidamide ;
  - 3-[(3-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}-benzyle)amino]-N-(4-anilinophényle)propanamide ;
  - N'-(4-{2-[(10H-phénothiazine-3-yl)méthyle]amino}éthyle}phényle)-2-thiophène-carboximidamide ;
  - 15 - N-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phénylethyl)-2-méthoxy-10H-phénothiazine-1-carboxamide ;
  - N'-[4-(2-{[(2-méthoxy-10H-phénothiazine-1-yl)méthyle]amino}éthyle}phényle)-2-thiophène-carboximidamide ;
  - 20 - N'-{4-[(10H-phénothiazine-2-yloxy)méthyle]phényle}-2-thiophène-carboximidamide ;
- ou leurs sels.

Parmi les composés exemplifiés, on préférera particulièrement les composés suivants :

- {4-{[2-thiényle(imino)méthyle]amino}phénoxy}-N-[4-(phénylamino)phényle]-acétamide ;
- 4-{[2-thiényle(imino)méthyle]amino}-N-[2-(phénylamino)phényle]-benzènebutanamide ;
- 25 - 4-{[2-thiényle(imino)méthyle]amino}-N-[4-(phénylamino)phényle]-benzènebutanamide ;

- [4-(phénylamino)phényl]-carbamate de 2-{4-{[2-thiényle(imino)méthyle]amino}phényl}-éthyle ;
- 4-{4-{[2-thiényle(imino)méthyle]amino}phényl}-N-[4-(phénylamino)phényl]-1-pipérazine acétamide ;
- 5 - 3-{[2-thiényle(imino)méthyle]amino}-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzènepropanamide ;
- 4-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényl)-N-[2-(4-toluidino)phényl]butanamide ;
- N'-{4-[4-(3-anilinophénoxy)butyl]phényl}-2-thiophène-carboximidamide ;
- 4-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényl)-N-(9*H*-carbazol-3-yl)butanamide ;
- 10 - N'-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yloxy)phényl]-2-thiophène-carboximidamide ;
- 4-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényl)-N-(10*H*-phénothiazin-3-yl)butanamide ;
- N'-(4-{4-[2-(10*H*-phénothiazin-2-yloxy)éthyl]-1-pipérazinyle}phényl)-2-thiophène-carboximidamide ;
- 15 - 4-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényl)-N-(4-phénoxyphényl)butanamide ;
- 3-[(3-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}-benzyle)amino]-N-(4-anilinophényl)propanamide ;
- N'-(4-{2-[(10*H*-phénothiazin-3-yl)méthyle]amino}éthyle}phényl)-2-thiophène-carboximidamide ;
- 20 - N-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényl)-2-méthoxy-10*H*-phénothiazine-1-carboxamide ;

ou leurs sels.

On préférera encore plus particulièrement les composés suivants :

- 4-{[2-thiényle(imino)méthyle]amino}-N-[2-(phénylamino)phényl]-benzènebutanamide ;
- 25 - 4-{[2-thiényle(imino)méthyle]amino}-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzènebutanamide ;
- N'-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yloxy)phényl]-2-thiophène-carboximidamide ;

- 4-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]  
amino}phényl)-N-(10*H*-phénothiazin-3-yl)butanamide ;

- 3-[(3-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}-benzyl)amino]-  
N-(4-anilinophényl)propanamide ;

5 - N'-(4-{2-[(10*H*-phénothiazin-3-yl)méthyl]amino}éthyl}phényl)-  
2-thiophènecarboximidamide ;

ou leurs sels.

D'une façon générale, seront préférés les composés de formule générale (I) dans lesquels  
X représente une liaison ou l'un des radicaux -O-, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>16</sub>-, -NR<sub>16</sub>-CO- ou -NR<sub>16</sub>-  
10 CO-O- et Y représente l'un des radicaux -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>18</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-.

Dans certains cas, les composés selon la présente invention peuvent comporter des  
atomes de carbone asymétriques. Par conséquent, les composés selon la présente  
invention ont deux formes énantiomères possibles, c'est-à-dire les configurations "R" et  
"S". La présente invention inclut les deux formes énantiomères et toutes combinaisons  
15 de ces formes, y compris les mélanges racémiques "RS". Dans un souci de simplicité,  
lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de structure, il  
faut comprendre que les deux formes énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

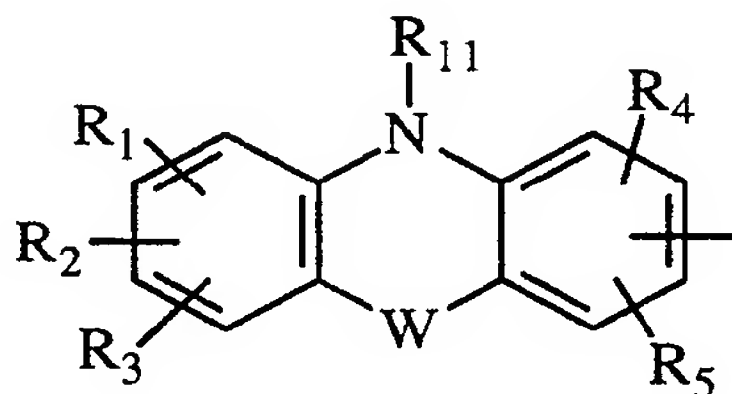
L'invention concerne aussi, à titre de produits industriels nouveaux, les intermédiaires de  
synthèse de formule générale (IS), utiles à la préparation de produits de formule générale  
20 (I) définie plus haut,



(IS)

formule générale (IS) dans laquelle

A représente un radical





dans lequel  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical cyano, nitro ou  $NR_6R_7$ ,

$R_6$  et  $R_7$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou encore un groupe  $-COR_8$ ,

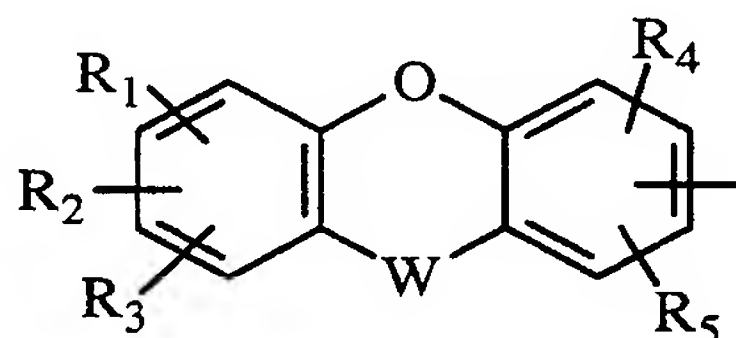
$R_8$  représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou  $NR_9R_{10}$ ,

$R_9$  et  $R_{10}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

$R_{11}$  représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical  $-COR_{12}$ ,

et  $R_{12}$  représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

ou un radical



dans lequel  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical cyano, nitro ou  $NR_6R_7$ ,

$R_6$  et  $R_7$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou encore un groupe  $-COR_8$ ,

$R_8$  représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou  $NR_9R_{10}$ ,

$R_9$  et  $R_{10}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

W n'existe pas, ou représente une liaison, ou O, S ou  $NR_{15}$ , dans lequel  $R_{15}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

X représente une liaison ou un radical  $-(CH_2)_k-NR_{16}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-NR_{16}-CO-$ ,  $-CO-NR_{16}-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$ ,  
k représentant 0 ou 1 ;

Y représente une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux  $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$ ,

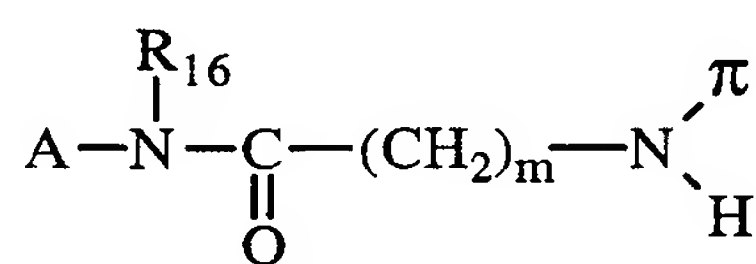
Q représentant pipérazine, homopipérazine, 2-méthylpipérazine, 2,5-diméthylpipérazine,  
 4-oxypipéridine ou 4-aminopipéridine,  
 m et n étant des entiers de 0 à 6 ;

$\Phi$  représente une liaison ou un radical phénylène pouvant compter, outre les deux chaînes déjà représentées dans la formule générale (I), jusqu'à deux substituants choisis parmi un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe OH, et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

T représente  $NO_2$  ou  $NH_2$  ;

$R_{16}$ ,  $R_{17}$  et  $R_{18}$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

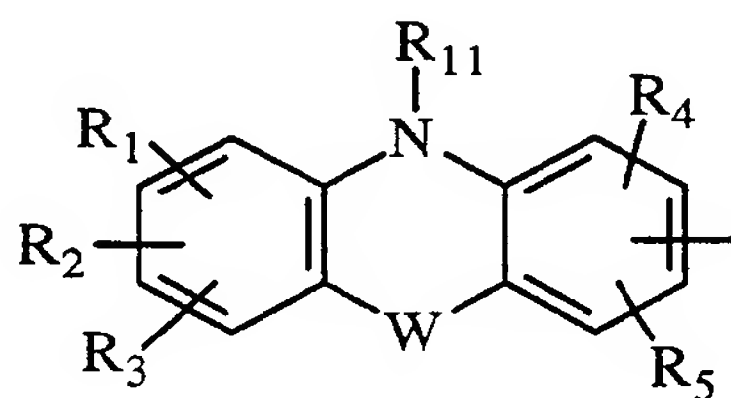
L'invention concerne de plus, à titre de produits industriels nouveaux, les intermédiaires de synthèse de formule générale (IS'), utiles à la préparation de produits de formule générale (I) dans lesquels X représente le radical  $-NR_{16}-CO-$  et Y représente le radical  $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,



(IS')

formule générale (IS') dans laquelle

A représente un radical



dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical cyano, nitro ou  $NR_6R_7$ ,

$R_6$  et  $R_7$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou encore un groupe  $-COR_8$ ,

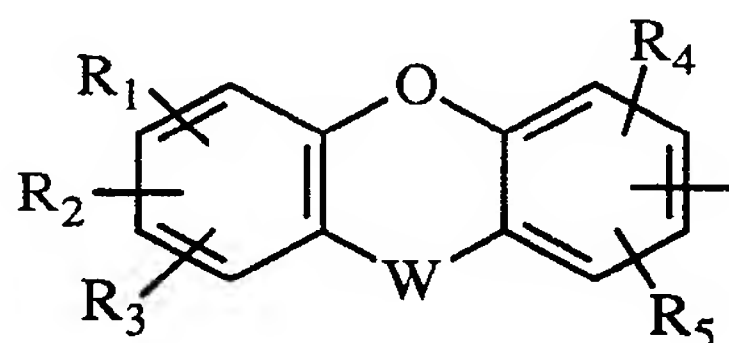
$R_8$  représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou  $NR_9R_{10}$ ,

$R_9$  et  $R_{10}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

$R_{11}$  représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical  $-COR_{12}$ ,

et  $R_{12}$  représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

ou un radical



dans lequel  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical cyano, nitro ou  $NR_6R_7$ ,

$R_6$  et  $R_7$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou encore un groupe  $-COR_8$ ,

$R_8$  représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou  $NR_9R_{10}$ ,

$R_9$  et  $R_{10}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

$W$  n'existe pas, ou représente une liaison, ou O, S ou  $NR_{15}$ , dans lequel  $R_{15}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

$\pi$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur de type carbamate ;

$R_{16}, R_{17}$  et  $R_{18}$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

et  $m$  représente un entier de 0 à 6.

L'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les composés de formule générale (I) décrits précédemment ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne aussi des compositions pharmaceutiques contenant ces composés ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et l'utilisation de ces composés ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour fabriquer des médicaments destinés à inhiber la NO synthase neuronale ou la NO synthase inductible, à inhiber la peroxydation lipidique ou à assurer la double fonction d'inhibition de la NO synthase et d'inhibition de la peroxydation lipidique.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate, oxalate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Pharmaceutical salts", *J. Pharm. Sci.* **66**:1 (1977).

La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

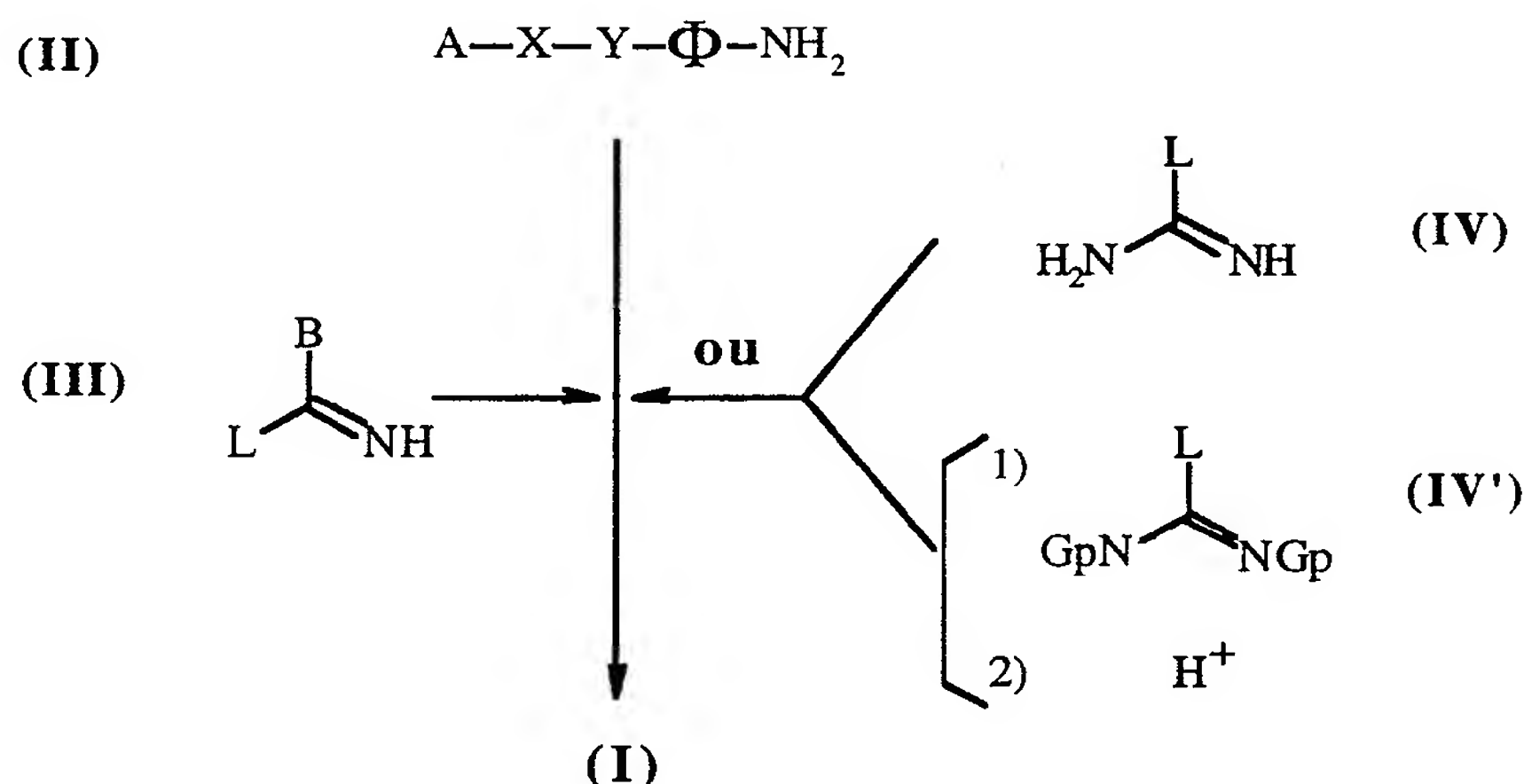
L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection intramusculaire, etc.

La dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par le procédé décrit ci-dessous.

## Préparation des composés de formule générale (I) :

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés à partir des intermédiaires de formule générale (II) selon le schéma 1 où A, B, X, Y et  $\Phi$  sont tels que définis ci-dessus et Gp est un groupe protecteur de type carbamate tel que par exemple le groupe t-butoxycarbonyle.



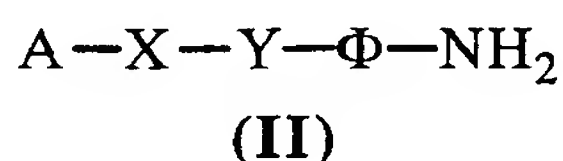
**Schéma 1**

Les dérivés d'aniline de formule générale (II), peuvent être condensés sur des composés de formule générale (III), dans lesquels L représente un groupe partant (par exemple un radical alkoxy, alkylthio, aralkylthio, acide sulfonique, halogénure, alcool arylique ou tosylo), pour conduire aux composés finaux de formule générale (I) de type amidine substituée (cf. schéma 1). Par exemple, pour B = thiophène, on peut condenser les dérivés de formule générale (II) sur l'iodhydrate de S-méthylthiophène thiocarboxamide, préparé selon une méthode de la littérature (*Ann. Chim.* (1962), 7, 303-337). La condensation peut s'effectuer par chauffage dans un alcool (par exemple dans du méthanol ou de l'isopropanol), éventuellement en présence de DMF et/ou de pyridine à une température de préférence comprise entre 20 et 100 °C pour une durée généralement comprise entre quelques heures et une nuit.

Dans les cas où B est une amine, les composés finaux de formule générale (I) sont des guanidines. Celles-ci peuvent être préparées, par exemple, par la condensation des amines de formule générale (II) avec les dérivés de formule générale (IV) ou (IV'). Les réactifs de formule générale (IV) dans lesquels L représente, par exemple, un cycle pyrazole sont condensés sur les amines de formule générale (II) selon les conditions décrites dans la littérature (*J. Org. Chem.* (1992) 57, 2497-2502) de même pour les

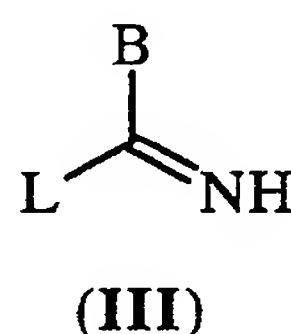
réactifs de formule générale (IV') dans lesquels L représente, par exemple, un cycle pyrazole et Gp le groupement tBuOCO (*Tetrahedron Lett.* (1993) **34** (21), 3389-3392) ou bien lorsque L représente le groupement -N-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> et Gp le groupement tBuOCO (*J. Org. Chem.* (1998) **63**, 3804-3805). Lors de l'ultime étape de la synthèse, la  
 5 déprotection de la fonction guanidine est effectuée en présence d'un acide fort tel que par exemple l'acide trifluoroacétique.

L'invention concerne donc également un procédé de préparation d'un produit de formule générale (I) tel que défini précédemment, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'intermédiaire de formule générale (II)



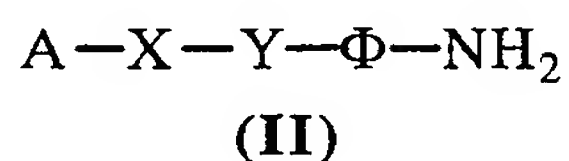
10 dans laquelle A, B, X, Y et  $\Phi$  sont tels que définis ci-dessus,

avec l'intermédiaire de formule générale (III)



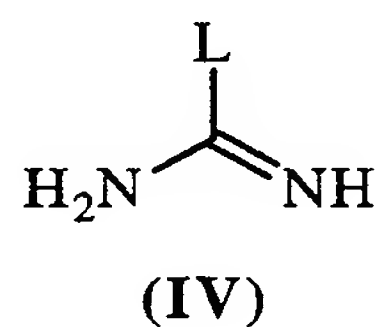
dans laquelle B est tel que défini ci-dessus et L représente un groupe partant, par exemple un radical alkoxy, alkylthio, aralkylthio, acide sulfonique, halogénure, alcool arylique ou tosylo.

15 L'invention concerne de plus un procédé de préparation d'un produit de formule générale (I) dans laquelle B est une amine, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'intermédiaire de formule générale (II)



dans laquelle A, B, X, Y et  $\Phi$  sont tels que définis ci-dessus,

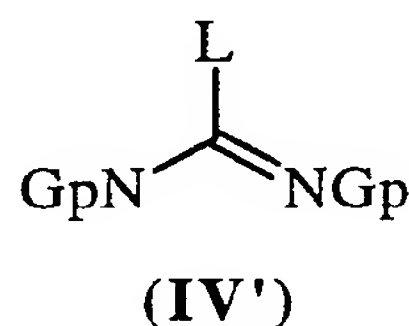
a) soit avec l'intermédiaire de formule générale (IV)





dans laquelle L représente un groupe partant, par exemple un radical alkoxy, alkylthio, aralkylthio, acide sulfonique, halogénure, alcool arylique ou tosyle,

b) soit avec l'intermédiaire de formule générale (IV')



5 dans laquelle L représente un groupe partant, par exemple un radical alkoxy, alkylthio, aralkylthio, acide sulfonique, halogénure, alcool arylique ou tosyle, et Gp un groupe protecteur de type carbamate, par exemple le groupe t-butoxycarbonyle,

cette réaction étant suivie, dans le cas où l'on opte pour la réaction avec le composé de formule générale (IV'), par une hydrolyse en présence d'un acide fort, par exemple l'acide trifluoroacétique.

10 **Lorsque...-X-Y-Φ- représente une liaison directe..:**

Les intermédiaires de formule générale (II) dans le cas particulier où -X-Y-Φ- représente une liaison directe sont assimilables aux composés de formule générale (X), A-NH<sub>2</sub>, décrits au chapitre "Synthèse des intermédiaires". Dans ce cas, ces amines A-NH<sub>2</sub> peuvent être directement condensées sur les dérivés de formule générale (III) ou (IV)

15 comme décrit au chapitre précédent.

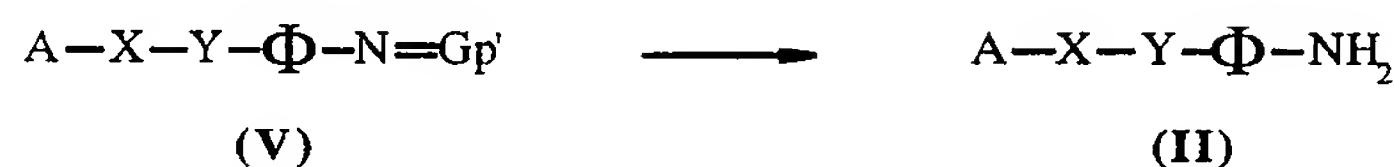
### **Préparation des composés de formule générale (II) :**

20 Les intermédiaires de formule générale (II), non commerciaux, sont obtenus soit à partir de la coupure d'un groupe protecteur, soit à partir de la réduction d'un précurseur de type azoture ou bien nitro, comme illustrés dans les schémas synthétiques ci-dessous.

### **Déprotection du groupe amino :**

25 Les intermédiaires de formule générale (II), dans lesquels A, X, Y et Φ sont tels que définis ci-dessus, peuvent être préparés à partir des intermédiaires de formule générale (V), schéma 2, qui sont des composés comportant une amine protégée (N=Gp') sous forme, par exemple, de phthalimide ou de 2,5-diméthylpyrrole. Dans le cas des phthalimides, ceux-ci sont déprotégés classiquement à l'aide d'hydrate d'hydrazine au reflux de l'éthanol et dans le cas des pyrroles, la déprotection a lieu par chauffage en

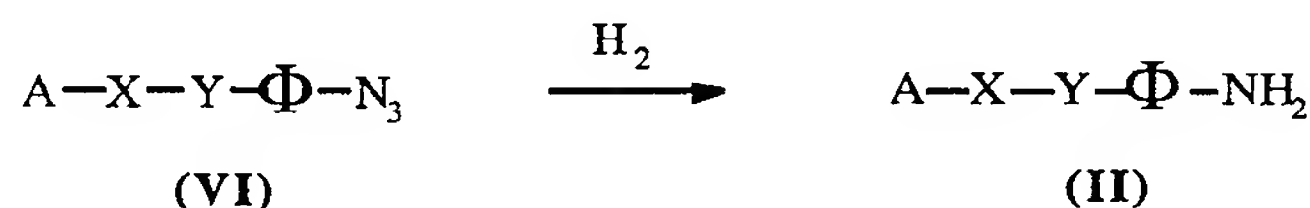
présence de chlorhydrate d'hydroxylamine, pour conduire finalement aux amines primaires de formule générale (II).



### Schéma 2

#### 5 Réduction des précurseurs de type azido :

Les intermédiaires synthétiques de formule générale (VI), schéma 3, dans lesquels A, X, Y et  $\Phi$  sont tels que définis ci-dessus, sont des dérivés d'azide qui sont transformés en amine primaire de formule générale (II), par exemple, à l'aide d'hydrogène en présence de Pd/C dans un solvant approprié tel que l'éthanol.



10

### Schéma 3

#### Réduction des précurseurs de type nitro :

La réduction de la fonction nitro des intermédiaires de formule générale (VII), schéma 4, dans lesquels A, X, Y et  $\Phi$  sont tels que définis ci-dessus, est généralement effectuée par hydrogénation catalytique, dans l'éthanol, en présence de Pd/C, sauf dans les cas de molécules sensibles à ces conditions où le groupement nitro est sélectivement réduit, par exemple, en chauffant le produit dans un solvant approprié tel que l'acétate d'éthyle avec un peu d'éthanol en présence de  $\text{SnCl}_2$  (*J. Heterocyclic Chem.* (1987), **24**, 927-930 ; *Tetrahedron Letters* (1984), **25** (8), 839-842), à l'aide également de  $\text{SnCl}_2$  en présence de Zn (*Synthesis* (1996), (9), 1076-1078), ou bien à l'aide de  $\text{NaBH}_4\text{-BiCl}_3$  (*Synth. Com.* (1995) **25** (23), 3799-3803) dans un solvant tel que l'éthanol, ou alors en utilisant du Ni Raney additionné d'hydrate d'hydrazine (*Monatshefte für Chemie*, (1995), **126**, 725-732 ; *Pharmazie* (1993) **48** (11), 817-820) dans le cas, par exemple, des nitrocarbazoles.

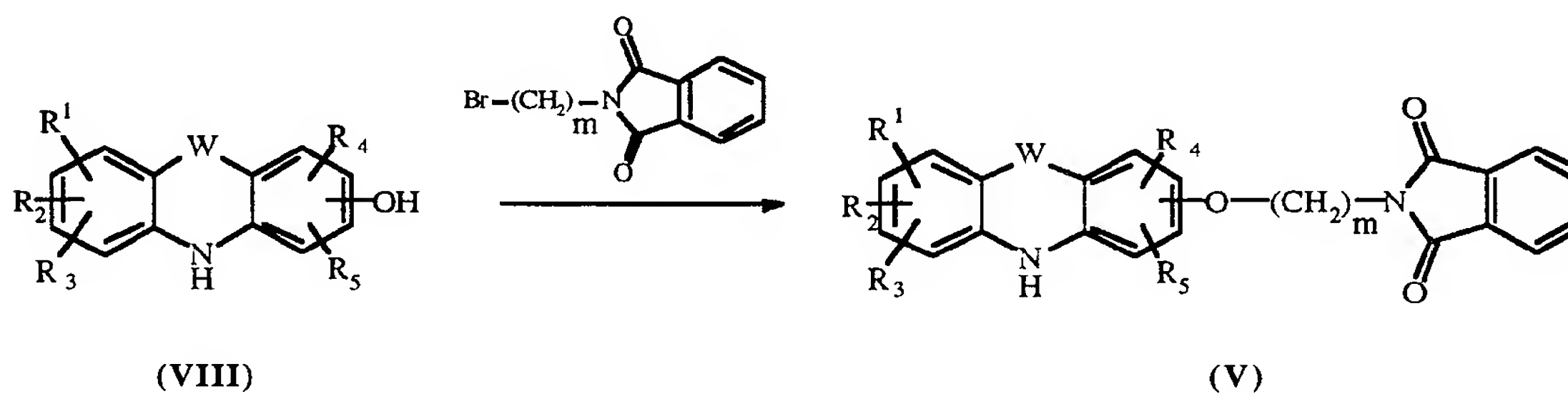
20



#### Schéma 4

#### Préparation des composés de formule générale (V) :

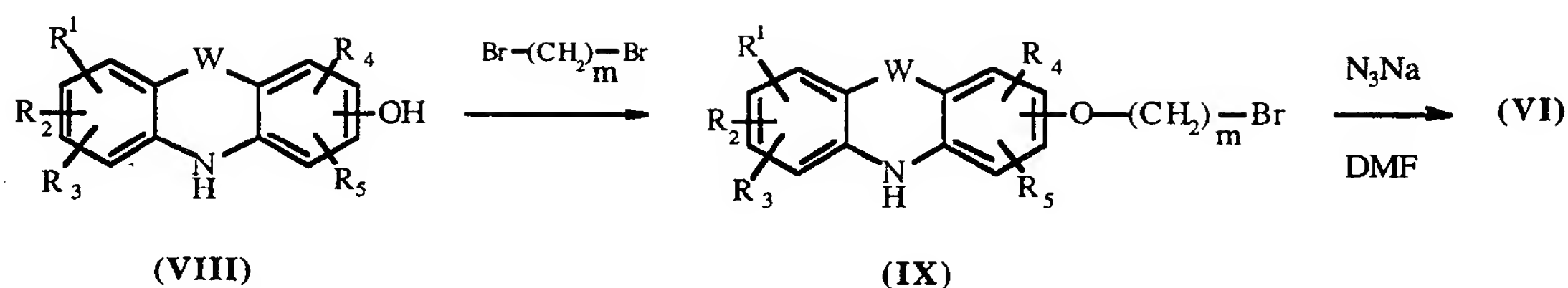
Les intermédiaires de formule générale (V), schéma 5, comportent une amine protégée sous forme de phtalimide, dans lesquels X = -O-, Y = -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- avec A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, W, m et Φ tels que définis ci-dessus, peuvent être préparés à partir des cycles aromatiques hydroxylés de formule générale (VIII). Dans le cas particulier des hydroxycarbazoles, les composés de formule générale (VIII) sont préparés selon un protocole expérimental de la littérature (*J. Chem. Soc.* (1955), 3475-3477 ; *J. Med. Chem.* (1964) 7, 158-161) et dans celui des hydroxyphénothiazines le protocole est décrit dans *J. Med. Chem.* (1992) 35, 716. Les composés de formule générale (VIII) sont condensés sur des halogénoalkyl-phtalimides commerciaux en présence d'une base, par exemple NaH, dans un solvant tel que le DMF, pour conduire aux intermédiaires de formule générale (V).



#### Schéma 5

#### Préparation des composés de formule générale (VI) :

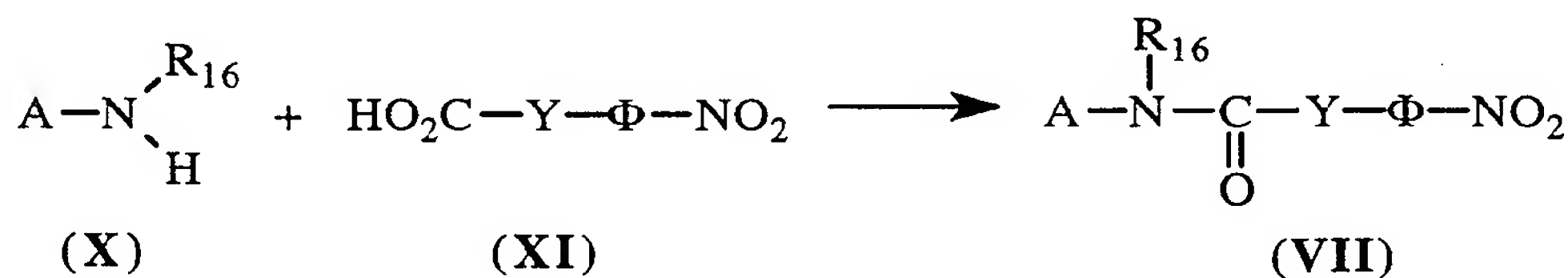
Les intermédiaires de formule générale (VI), schéma 6, dans lesquels A, X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, W, m et Φ sont tels que définis ci-dessus, sont des dérivés de type azido. Ils sont préparés en deux étapes à partir des intermédiaires de formule générale (VIII) (schéma 5). Le radical OH des composés de formule générale (VIII) peut être alkylé par des dérivés dihalogénés du type dibromoalkane, en présence d'une base, par exemple NaH ou NaOH, pour conduire aux composés de formule générale (IX) qui sont ensuite substitués à l'aide d'azide de sodium dans le DMF pour conduire aux intermédiaires de formule générale (VI).

**Schéma 6****Préparation des composés de formule générale (VII) :**

Les synthèses des composés de formule générale (VII), qui portent un groupement nitro terminal, dans lesquels A, X, Y et  $\Phi$  sont tels que décrits ci-dessus, sont illustrées dans les schémas synthétiques suivants.

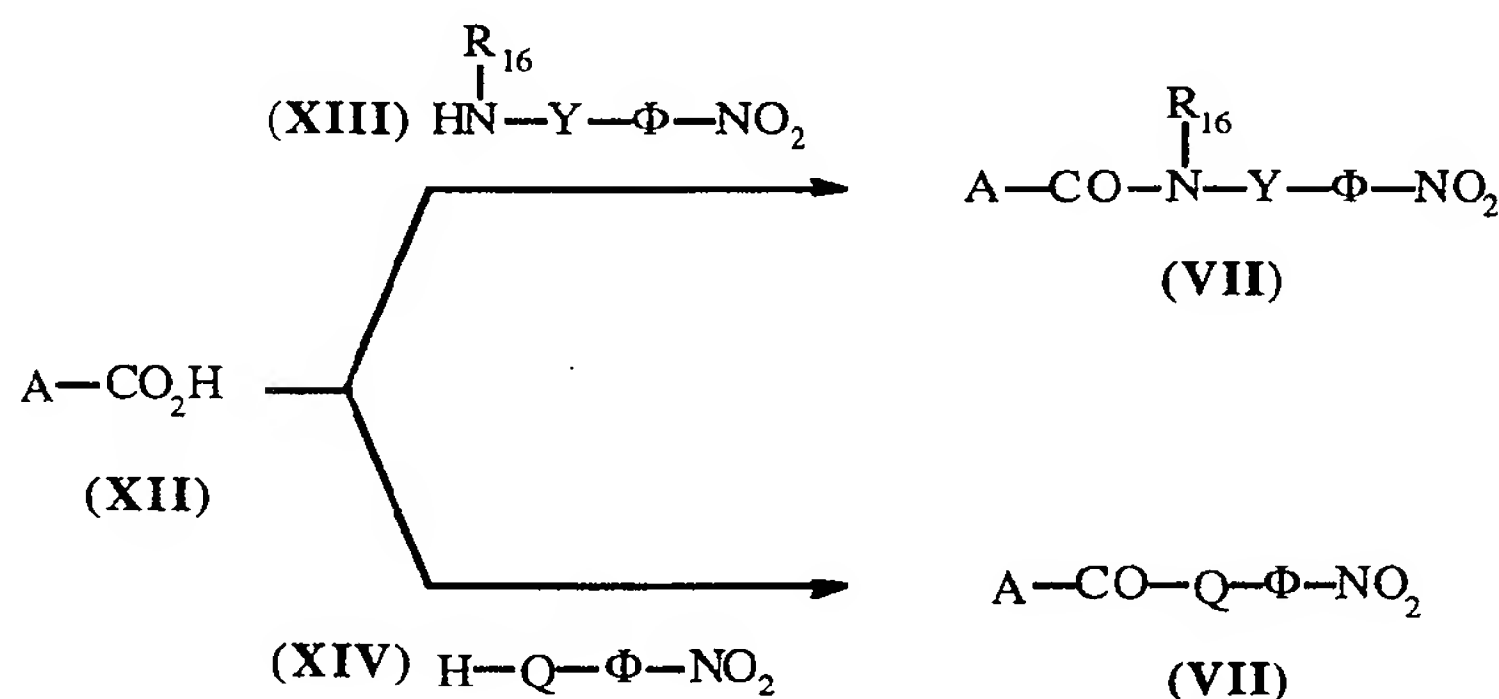
**Synthèses des carboxamides de formule générale (VII) :**

Les carboxamides de formule générale (VII), schéma 7, dans lesquels X représente  $-\text{NR}_{16}-\text{CO}-$  et A, Y,  $\Phi$  et  $\text{R}_{16}$  sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des amines commerciales de formule générale (X) avec les acides commerciaux de formule générale (XI). Les liaisons carboxamides sont formées dans des conditions classiques de synthèse peptidique (M. Bodanszky et A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, 145 (Springer-Verlag, 1984)) dans le THF, le dichlorométhane ou le DMF en présence d'un réactif de couplage tels que le dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) (*J. Med. Chem.* (1992), **35** (23), 4464-4472) ou le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC ou WSCI) (John Jones, *The chemical synthesis of peptides*, 54 (Clarendon Press, Oxford, 1991)). Les synthèses des amines de formule générale (X) non commerciales et les synthèses des acides carboxyliques de formule générale (XI) non commerciaux sont décrites au chapitre Préparation des Intermédiaires.

**Schéma 7**

Les carboxamides de formule générale (VII), schéma 8, dans lesquels X représente  $-\text{CO}-\text{NR}_{16}-$  et A, Y, Q,  $\Phi$  et  $\text{R}_{16}$  sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des acides de formule générale (XII) avec les amines commerciales de

formule générale (XIII) ou les amines de formule générale (XIV) dans les conditions classiques de la synthèse peptidique précédemment décrites. Les synthèses des acides de formule générale (XII) et des amines de formule générale (XIV) non commerciaux sont décrites au chapitre Préparation des Intermédiaires.

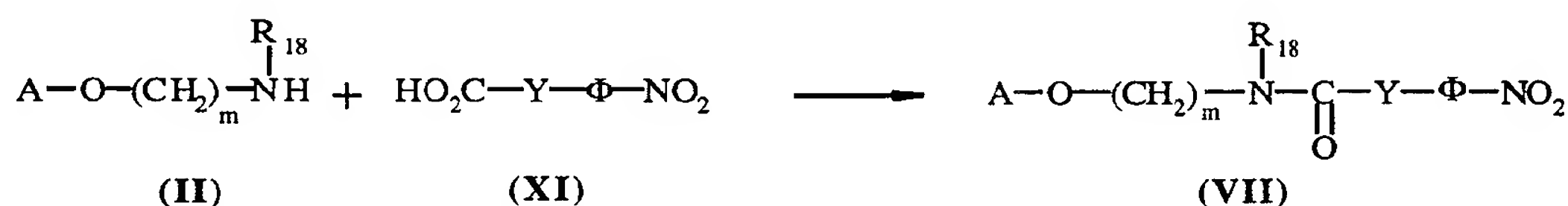


5

**Schéma 8**

Les carboxamides de formule générale (VII), schéma 9, dans lesquels X représente -O-, Y représente  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_{18}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$  avec A, R<sub>18</sub>, m, n et Φ tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation peptidique classique des acides de formule générale (XI) (schéma 7) avec les amines de formule générale (II) dont les synthèses ont été décrites dans les schémas 2 et 3.

10

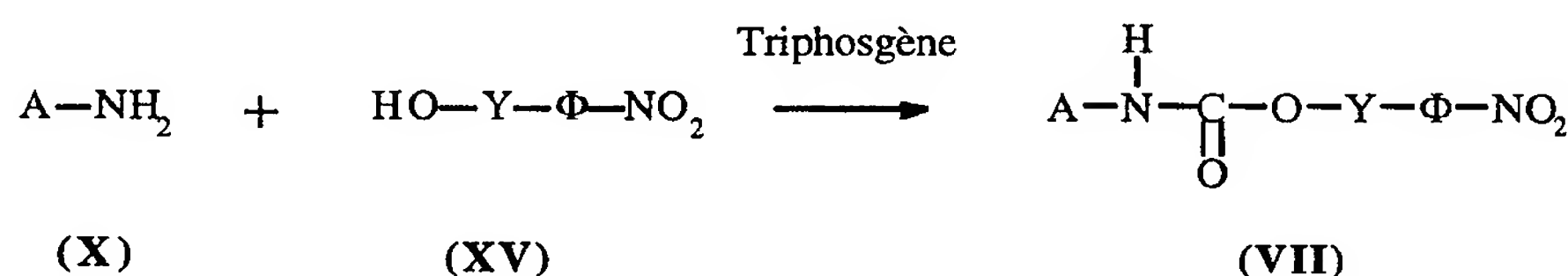
**Schéma 9**

### Synthèse des amines de formule générale (VII) :

15 Les amines de formule générale (VII) dans lesquelles X = -NR<sub>16</sub>- et Y =  $-(\text{CH}_2)_m-$  avec A, R<sub>16</sub>, m et Φ tels que définis ci-dessus, sont préparés, schéma 10, à partir des carboxamides de formule générale (VII). La réduction de la fonction carboxamide est effectuée en présence d'un excès (5 éq.) de diborane dans le THF, en chauffant le mélange à reflux du solvant pour conduire aux amines de formule générale (VII).

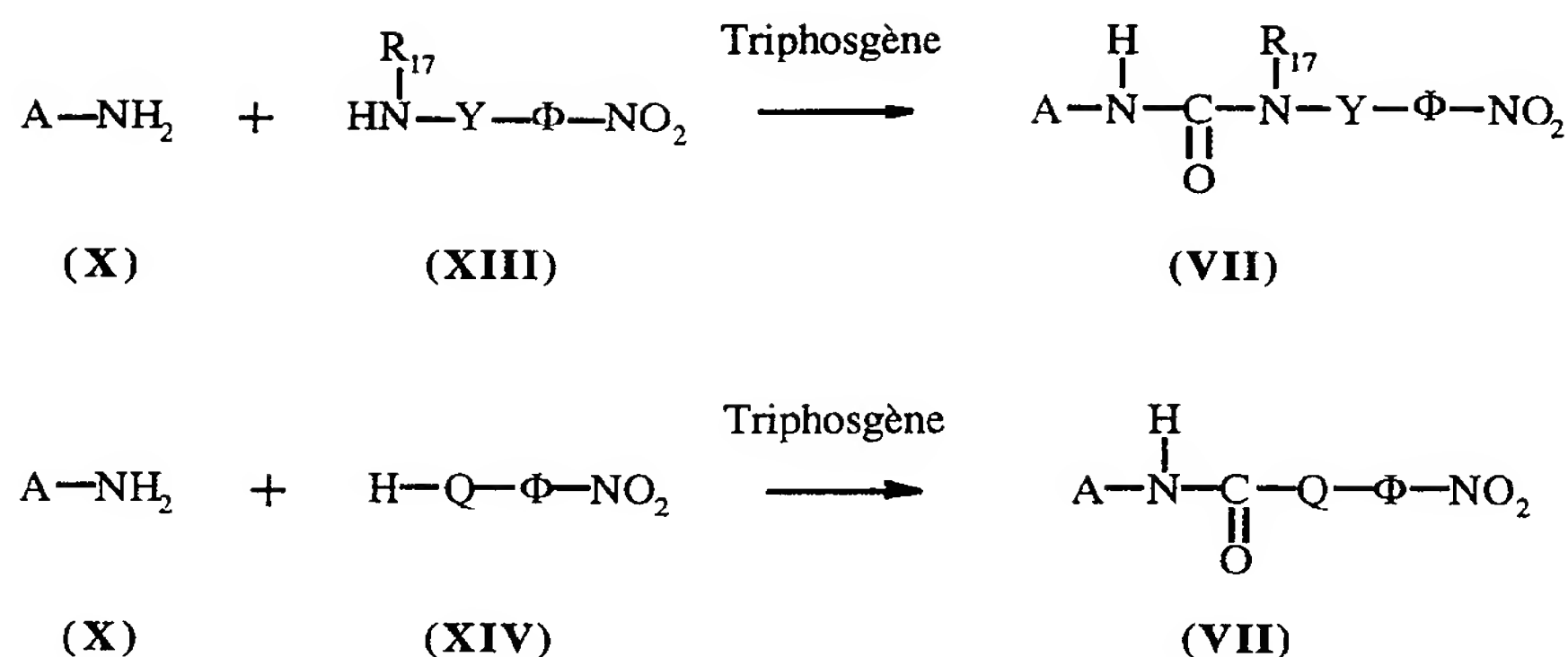
**Schéma 10****Synthèse des carbamates de formule générale (VII) :**

Les dérivés carbamates de formule générale (VII) dans lesquels X = -NH-CO-O- et  
 5 Y = -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- avec A, m et Φ tels que définis ci-dessus, sont préparés, schéma 11, par  
 condensation d'une amine de formule générale (X) (schéma 7) avec un alcool  
 commercial de formule générale (XV) en présence de triphosgène et d'une base telle que  
 par exemple la N,N-diméthylaniline dans un solvant inerte comme, par exemple, le  
 dichlorométhane, selon un protocole décrit dans *Tetrahedron Lett.* (1993) **34** (44),  
 10 7129-7132.

**Schéma 11****Synthèse des urées de formule générale (VII) :**

Les urées de formule générale (VII) dans lesquelles X = -NH-CO-NR<sub>17</sub>- et  
 15 Y = -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- ou X-Y = -NH-CO-Q- (dans le cas d'un hétérocycle azoté) avec A, R<sub>17</sub>,  
 m, Q et Φ tels que définis ci-dessus, sont préparés, schéma 12, à partir des amines  
 primaires de formule générale (X) (schéma 7) et des amines de formule générale (XIII)  
 ou (XIV) (schéma 8) en présence de triphosgène et d'une amine tertiaire, telle que, par  
 exemple, la diisopropyléthylamine, dans un solvant neutre tel que le dichlorométhane (*J.*  
 20 *Org. Chem.* (1994), **59** (7), 1937-1938).

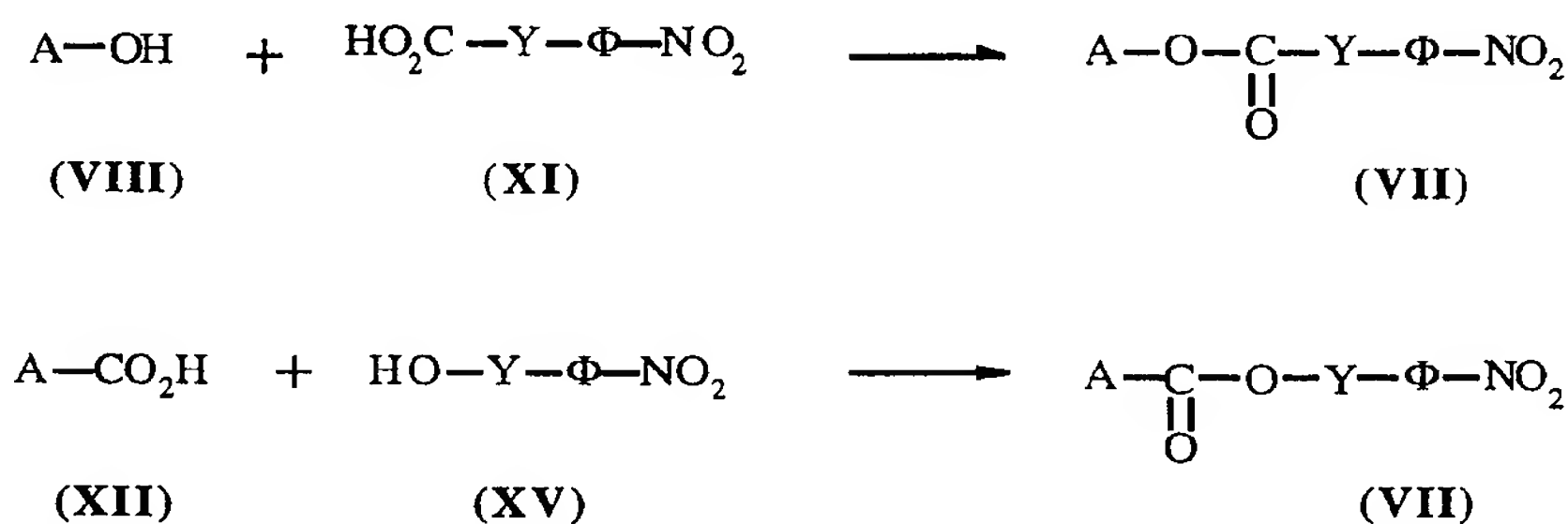




### Schéma 12

#### Synthèse des esters de formule générale (VII) :

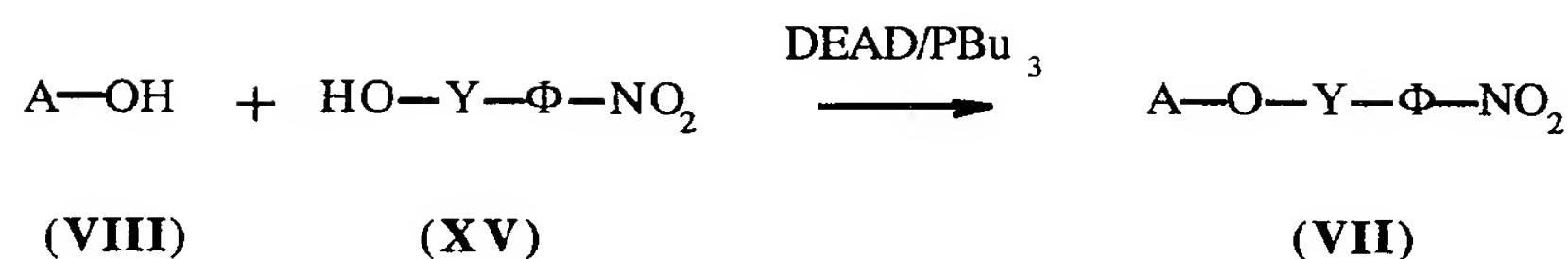
Les esters carboxyliques de formule générale (VII) dans lesquels X = -O-CO- ou -CO-O- et Y = -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- avec A, m et Φ tels que définis ci-dessus, sont préparés en une seule étape à partir des alcools de formule générale (VIII) (schéma 5) et des acides carboxyliques de formule générale (XI) (schéma 7) ou des acides de formule générale (XII) (schéma 8) et des alcools de formule générale (XV) (schéma 11) en présence d'un agent de couplage tel que, par exemple, le carbonyldiimidazole ou le dicyclohexylcarbodiimide, dans un solvant approprié tel que le dichlorométhane, par exemple.



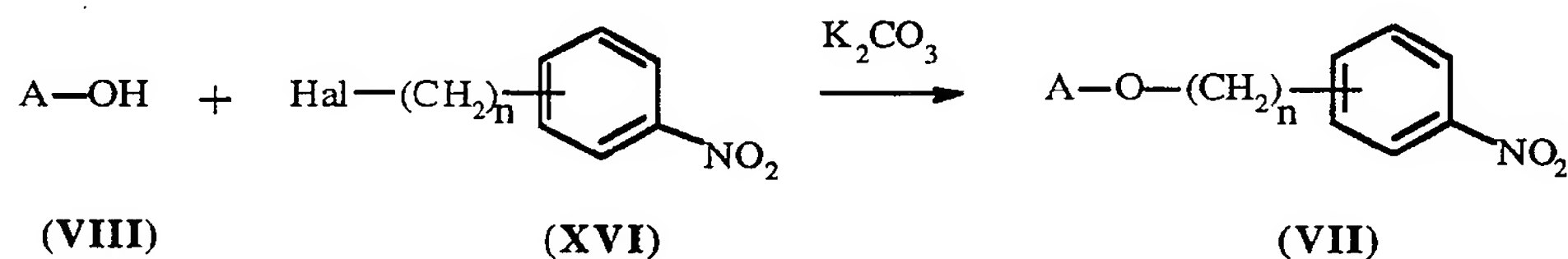
### Schéma 13

#### Synthèse des éthers de formule générale (VII) :

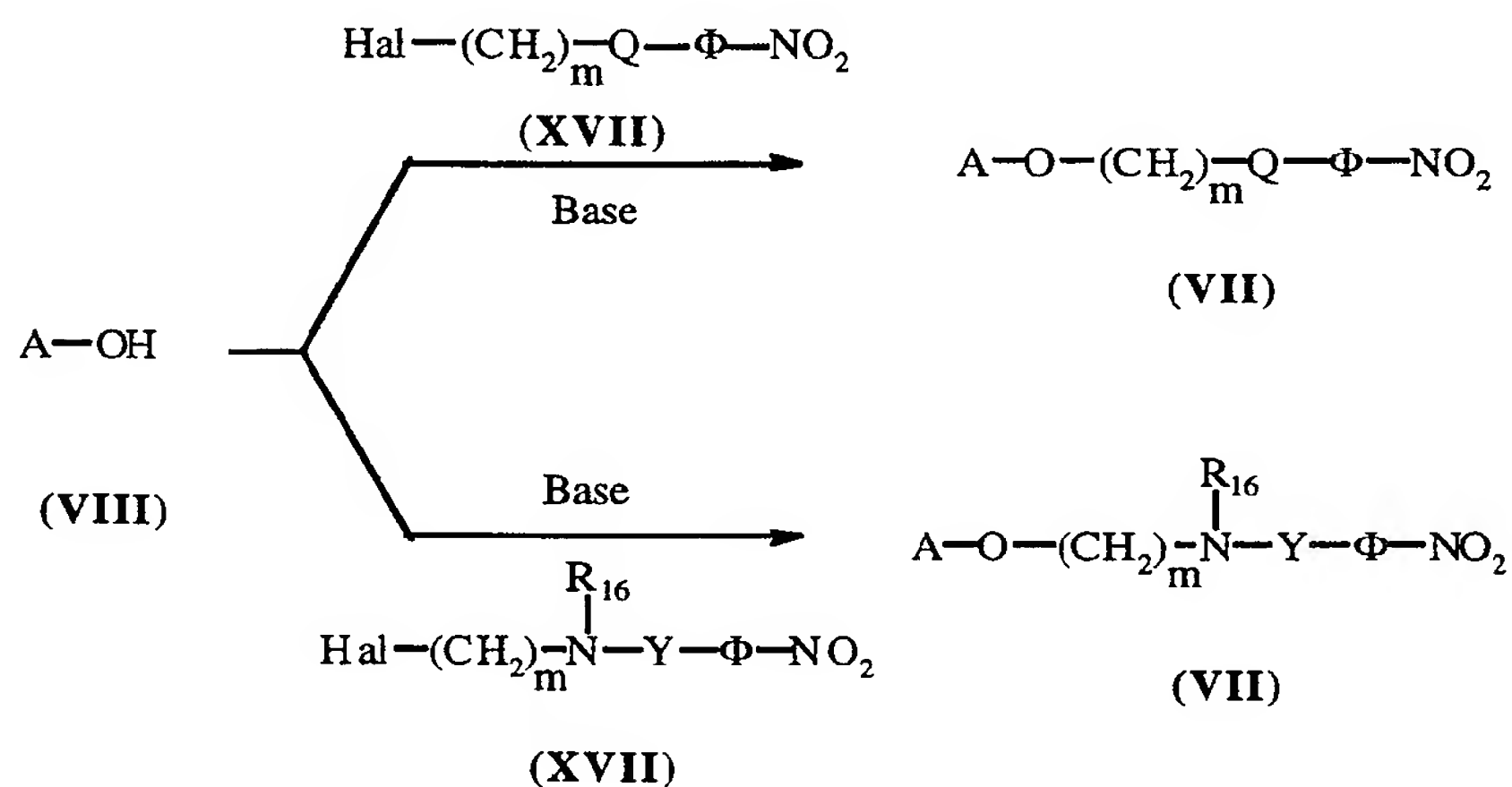
Les éthers de formule générale (VII) dans lesquels X = -O- et Y = -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- avec A, m et Φ tels que définis ci-dessus, schéma 14, sont préparés en une seule étape par condensation des alcools aromatiques de formule générale (VIII) (schéma 5) et des alcools de formule générale (XV) (schéma 11) dans les conditions classiques de Mitsunobu (*Synthesis* (1981), 1) en présence, par exemple, de diéthylazodicarboxylate et de tributylphosphine, dans un solvant tel que, par exemple, le THF.

**Schéma 14**

Lorsque X = -O-, Y est une liaison et  $\Phi$  = phénylène, avec A et n tels que définis ci-dessus, les éthers de formule générale (VII), schéma 15, peuvent également être préparés en une seule étape par condensation des alcools aromatiques de formule générale (VIII) (schéma 5) sur des dérivés halogénés de formule générale (XVI), dans laquelle Hal représente un atome halogène, en présence d'une base telle que, par exemple,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ou NaH, dans un solvant polaire tel que, par exemple, le THF ou le DMF, à une température de réaction comprise entre 20 et 140 °C.

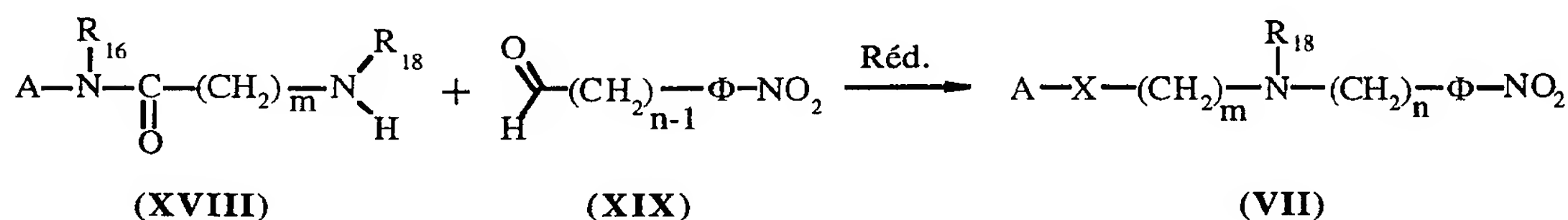
**Schéma 15**

Lorsque X = -O- et Y = -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q- avec A,  $\Phi$ , Q et m tels que définis ci-dessus, les éthers de formule générale (VII), schéma 16, peuvent également être préparés par condensation des alcools aromatiques de formule générale (VIII) (schéma 5) sur des dérivés halogénés de formule générale (XVII), dans laquelle Hal représente un atome halogène, en présence d'une base telle que, par exemple,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , dans un solvant inerte tel que, par exemple,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , à une température comprise entre 40 °C et la température de reflux du mélange réactionnel. La synthèse des composés de formule générale (XVII) est décrite au chapitre Préparation des Intermédiaires.



**Schéma 16****Synthèse des amines de formule générale (VII) par amination réductrice :**

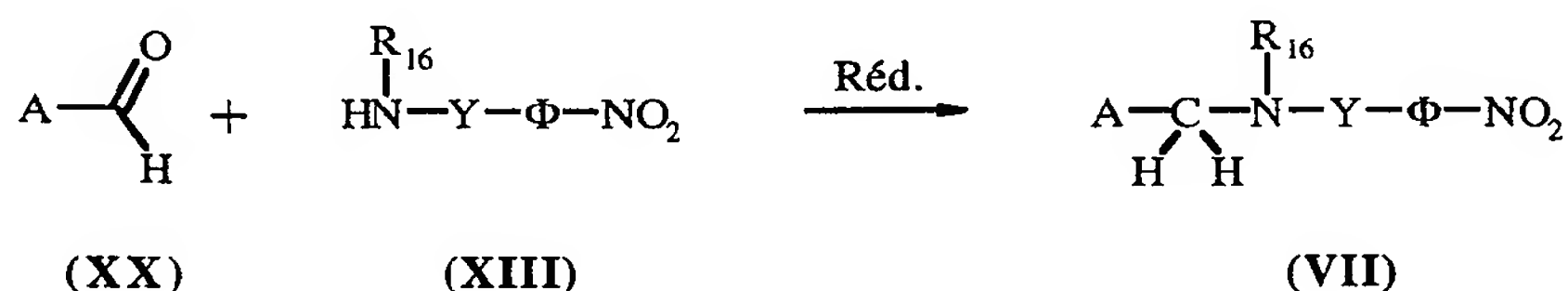
Les amines de formule générale (VII), dans lesquelles  $X = -NR_{16}-CO-$  et  $Y = -(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$  avec A,  $\Phi$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{18}$ , m et n tels que définis ci-dessus, sont préparées, schéma 17, par condensation d'un aldéhyde de formule générale (XIX) avec une amine de formule générale (XVIII) en milieu réducteur. La réaction a lieu dans un solvant alcoolique tel que, par exemple, le méthanol en présence de tamis moléculaire 4 Å pulvérulent, préalablement activé, et d'un agent réducteur tel que par exemple  $NaBH_4$  ou  $NaBH_3CN$ . Les synthèses des amines de formule générale (XVIII), non commerciales, sont décrites au chapitre Préparation des Intermédiaires.



10

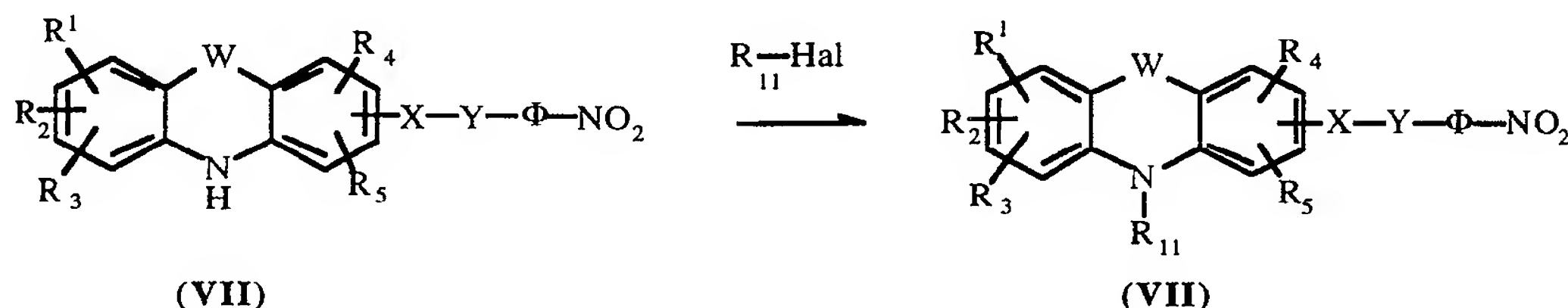
**Schéma 17**

De façon analogue, les amines de formule générale (VII), dans lesquelles  $X = -CH_2-NR_{16}-$ , avec A, Y,  $\Phi$  et  $R_{16}$  tels que définis ci-dessus, sont préparées, schéma 18, par condensation des aldéhydes de formule générale (XX) avec les amines de formule générale (XIII) (schéma 8) en milieu réducteur dans les conditions précédemment décrites. La préparation des aldéhydes de formule générale (XX), non commerciaux, est décrite au chapitre Préparation des Intermédiaires.

**Schéma 18****Modification du radical A dans les composés de formule générale (VII) :**

Les intermédiaires de formule générale (VII), dans lesquels A, X, Y,  $\Phi$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que décrits ci-dessus, peuvent subir des modifications chimiques au niveau du radical A, schéma 19, en particulier au niveau de l'atome d'azote qui peut être alkylé à

l'aide d'un réactif  $R_{11}$ -Hal, tel que défini ci-dessus, et en particulier à l'aide de l'iodure de méthyle en présence d'une base telle que, par exemple, NaH, dans un solvant inerte tel que le THF par exemple.



5

### Schéma 19

#### Préparation des différents intermédiaires de synthèse :

##### Synthèse des intermédiaires (X) :

Les intermédiaires de formule générale (X) dans lesquels A est une diphenylamine (W n'existe pas), sont accessibles à partir des méthodes décrites dans la littérature (*Synthesis* (1990) 430 ; *Indian J. Chem.* (1981) **20B**, 611-613 ; *J. Med. Chem.* (1975) **18(4)**, 386-391) qui passent par la réduction d'un intermédiaire nitrodiphenylamine. La réduction de la fonction nitro est effectuée classiquement par hydrogénation en présence d'une quantité catalytique de Pd/C pour accéder aux aminodiphenylamines de formule générale (X).

Lorsque A est un dérivé carbazole (W représente alors une liaison directe), les méthodes de préparation des aminocarbazoles de formule générale (X) passent par la synthèse d'un intermédiaire nitrocarbazole. Ces méthodes sont décrites dans *Pharmazie* (1993) **48(11)**, 817-820 ; *Synth. Commun.* (1994) **24(1)**, 1-10 ; *J. Org. Chem.* (1980) **45**, 1493-1496 ; *J. Org. Chem.* (1964) **29(8)**, 2474-2476 ; *Org. Prep. Proced. Int.* (1981) **13(6)**, 419-421 ou *J. Org. Chem.* (1963) **28**, 884. La réduction de la fonction nitro des intermédiaires nitrocarbazoles est, dans ce cas, effectuée de préférence à l'aide d'hydrate d'hydrazine en présence de Nickel de Raney.

Les intermédiaires de formule générale (X) dans lesquels A est un dérivé phénothiazine (W représente un atome de soufre), sont accessibles à partir de méthodes de la littérature qui passent par la synthèse d'un dérivé nitrophénothiazine. En particulier la 3-nitrophénothiazine est décrite dans *J. Org. Chem.* (1972) **37**, 2691. La réduction de la fonction nitro pour accéder aux aminophénothiazines de formule générale (X) est

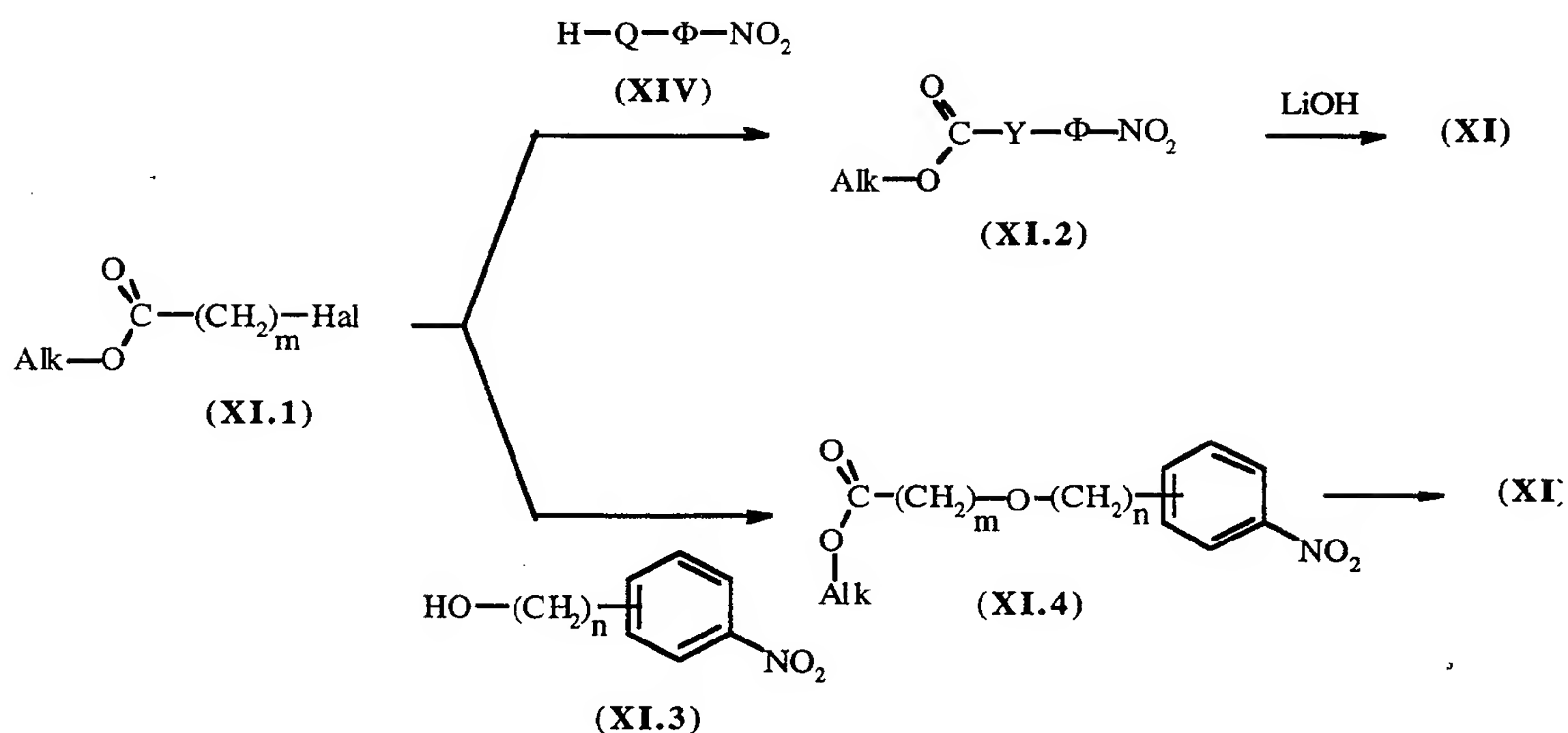
effectuée classiquement par hydrogénation en présence d'une quantité catalytique de Pd/C dans un solvant tel que l'éthanol.

### Synthèse des intermédiaires (XI) :

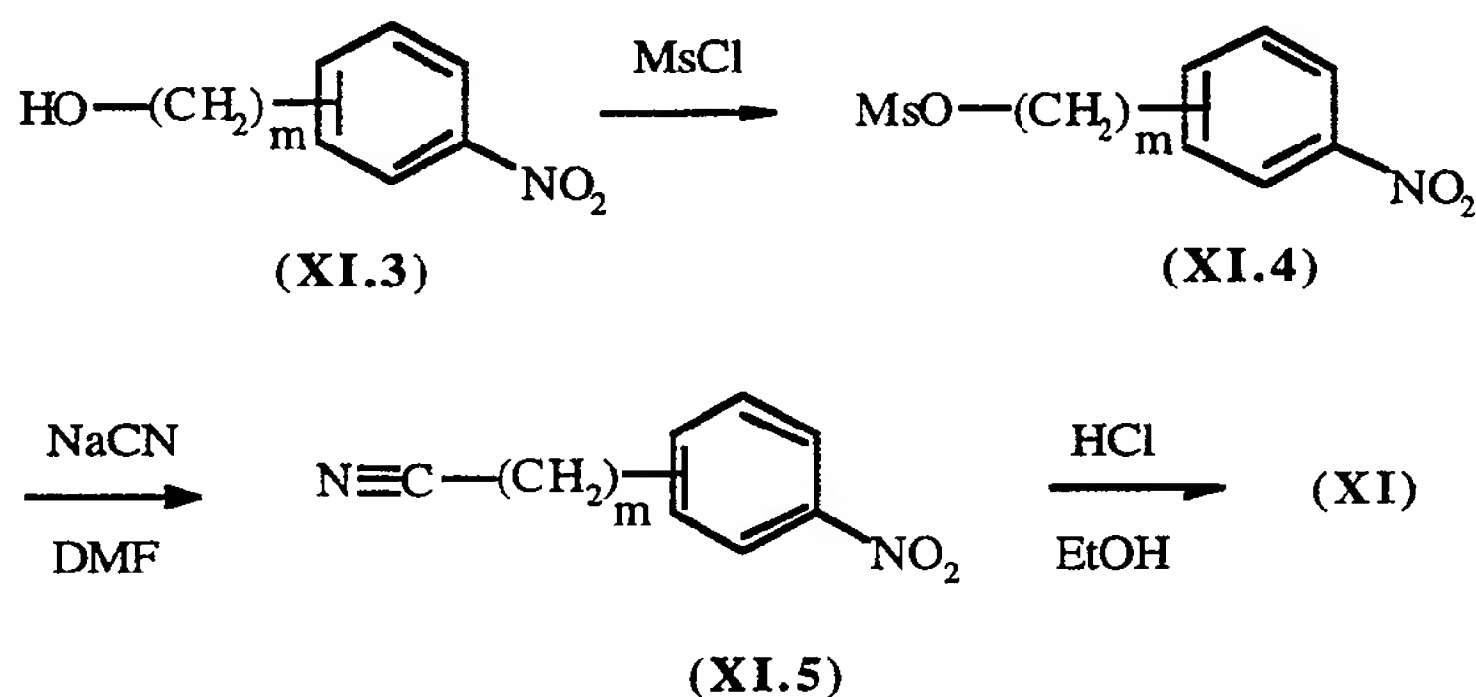
5 Les synthèses des acides de formule générale (XI), non commerciaux, sont décrites dans les schémas 7.1 et 7.2.

Dans le cas particulier où  $Y = -(\text{CH}_2)_m\text{-Q-(CH}_2)_n\text{-}$  et  $\Phi$  est un radical phénylène, avec Q, m et n tels que décrits ci-dessus, les acides carboxyliques de formule générale (XI), schéma 7.1, sont préparés, en 2 étapes, à partir d'une amine hétérocyclique de formule générale (XIV) (schéma 8), par exemple la 4-nitrophénylpipérazine, et d'un  
10 halogénoester de formule générale (XI.1) tel que par exemple le bromoacétate d'éthyle. La condensation s'effectue à 20 °C en présence d'une base telle que, par exemple, la triéthylamine dans un solvant inerte tel que, par exemple, le dichlorométhane pour conduire aux intermédiaires de formule générale (XI.2). La saponification par LiOH à 20 °C conduit aux acides carboxyliques de formule générale (XI).

15 Dans les cas où  $Y = -(\text{CH}_2)_m\text{-O-(CH}_2)_n\text{-}$  et  $\Phi$  est un radical phénylène, avec m et n tels que décrits ci-dessus, la synthèse des acides carboxyliques de formule générale (XI), schéma 7.1, passe par la condensation des dérivés halogénés de formule générale (XI.1) sur les alcools de formule générale (XI.3) en présence d'une base telle que, par exemple, la triéthylamine ou le carbonate de potassium à reflux d'un solvant polaire tel  
20 que, par exemple, le THF ou le DMF. La déprotection de la fonction ester de l'intermédiaire de formule générale (XI.4) est ensuite effectuée classiquement en présence d'une base ou bien d'un acide fort dans le cas des esters de *tert*-butyle.

**Schéma 7.1**

Les acides carboxyliques de formule générale (XI) dans lesquels  $\text{Y} = -(\text{CH}_2)_m-$  et  $\Phi$  représente un groupement phénylène substitué, avec  $m$  tel que décrit ci-dessus, sont préparés en 3 étapes à partir des alcovols commerciaux de formule générale (XI.3), schéma 7.2. L'activation de l'alcool est effectuée classiquement par du chlorure de méthane sulfonyl ( $\text{MsCl}$ ) en présence d'une base telle que la triéthylamine dans un solvant inerte comme le dichlorométhane pour conduire aux intermédiaires de formule générale (XI.4). Le mésylate est ensuite déplacé par du cyanure de sodium dans le DMF pour conduire aux intermédiaires de formule générale (XI.5). La fonction nitrile est ensuite hydrolysée par chauffage dans un mélange d'éthanol et de  $\text{HCl}$  concentré pour donner les acides de formule générale (XI).

**Schéma 7.2**



**Synthèse des intermédiaires (XII) :**

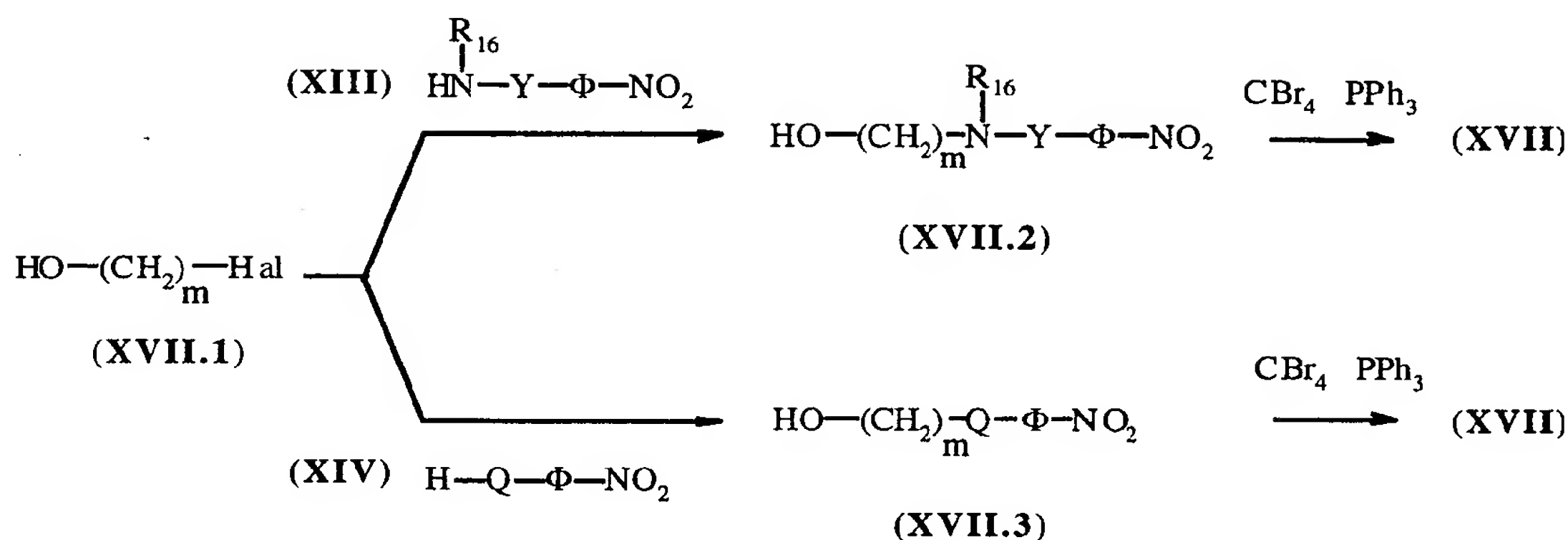
La synthèse des dérivés d'acides carboxyliques des phénothiazines de formule générale (XII) est décrite dans la littérature (*J. Med. Chem.* (1992) **35**(4), 716-724).

**Synthèse des intermédiaires (XIV) :**

- 5 Les amines non commerciales de formule générale (XIV) définie précédemment dans lesquelles Q représente homopipérazine, 2-méthylpipérazine, 2,5-diméthylpipérazine, 4-aminopipéridine, sont synthétisées en trois étapes à partir des diamines commerciales correspondantes. Les diamines sont sélectivement monoprotégées sous forme de carbamate (*Synthesis* (1984), (12), 1032-1033; *Synth. Commun.* (1990), **20**, (16),  
10 2559-2564) avant de réagir par substitution nucléophile sur un halogénonitrobenzène, en particulier le 4-fluoronitrobenzène. Les amines, précédemment protégées, sont libérées à la dernière étape, selon des méthodes décrites dans la littérature (T.W. Greene et P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second edition (Wiley-Interscience, 1991)), pour conduire aux intermédiaires de formule générale (XIV).

15 **Synthèse des intermédiaires (XVII) :**

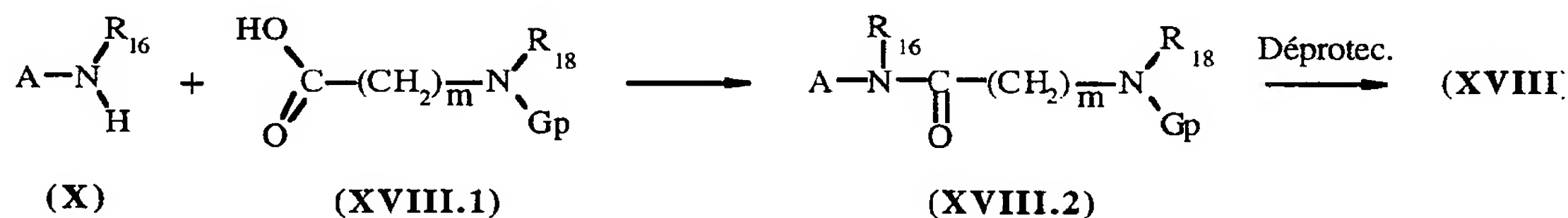
- Les dérivés halogénés de formule générale (XVII) définie précédemment, schéma 16.1, sont accessibles en deux étapes à partir des amines de formule générale (XIII) ou (XIV) (schéma 8) et des dérivés halogénés commerciaux de formule générale (XVII.1). La condensation pour conduire aux intermédiaires de formule générale  
20 (XVII.2) ou (XVII.3) se fait classiquement en présence d'une base telle que, par exemple,  $K_2CO_3$  dans un solvant inerte approprié tel que, par exemple, le dichlorométhane. Ensuite la fonction alcool est activée sous forme d'un dérivé halogéné à l'aide, par exemple, du tétrabromure de carbone en présence de triphénylphosphine pour conduire aux intermédiaires de formule générale (XVII).



### Schéma 16.1

### Synthèse des intermédiaires (XVIII) :

Les amines de formule générale (XVIII) définie précédemment, schéma 17.1, dans lesquelles A, R<sub>16</sub>, R<sub>18</sub> et m sont tels que définis ci-dessus, sont préparées par condensation des amines de formule générale (X) (schéma 7) sur les aminoacides protégés (Gp : Groupe protecteur) de formule générale (XVIII.1), dans les conditions classiques de la synthèse peptidique (voir chapitre synthèse des carboxamides). La déprotection de l'amine des composés de formule générale (XVIII.2) est ensuite effectuée classiquement selon les conditions décrites dans la littérature (T.W. Greene et P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second edition (Wiley-Interscience, 1991)).



### Schéma 17.1

### Synthèse des intermédiaires (XX) :

La synthèse des aldéhydes des phénothiazines de formule générale (XX) définie  
15 précédemment est décrite dans la littérature (*J. Chem. Soc.* (1951), 1834 ; *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1969), 1769).

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références  
5 mentionnées ici sont incorporées par référence.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

## **EXEMPLES :**

### **Exemple 1 : iodhydrate de N-[4-(phénylamino)phényl]-2-thiophène-** 10 **carboximidamide : 1**

Dans un ballon de 50 ml sous atmosphère d'argon, on mélange 0,92 g (5 mmoles) de 4-aminodiphénylamine et 2,85 g (10 mmoles) de iodhydrate de S-méthyl-2-thiophène thiocarboximide dans 15 ml d'isopropanol. Le mélange réactionnel est chauffé à 70 °C pendant 48 heures. Le solvant est partiellement évaporé sous vide et le solide obtenu est  
15 filtré et lavé plusieurs fois successivement avec de l'isopropanol et de l'éther éthylique. On obtient une poudre jaune avec un rendement de 98%. Point de fusion : 216,3-216,8 °C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) : 6,90 (m, 1H, arom.) ; 7,10-7,30 (m, 8H, arom.) ; 7,40 (m, 1H, thiophène) ; 8,10-8,20 (m, 2H, thiophène) ; 8,50 (s, 1H, NH) ;  
20 8,75 (s, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 9,70 (s, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 11,15 (s, 1H, NH<sup>+</sup>).

IR : ν<sub>C=N</sub> (amidine) : 1590 cm<sup>-1</sup>.

### **Exemple 2 : chlorhydrate de 4-[[2-thiényle(imino)méthyl]amino]-N-[4-** **(phénylamino)phényl]-benzèneacétamide : 2**

#### **2.1) 4-nitro-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzèneacétamide :**

25 Dans un ballon de 100 ml, on dissout successivement 1,84 g (10 mmoles) de 4-aminodiphénylamine, 1,81 g (10 mmoles) d'acide 4-nitrophénylacétique et 1,48 g (11 mmoles) d'hydroxybenzotriazole dans 40 ml de THF. On ajoute ensuite 2,27 g (11 mmoles) de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et on agite le mélange réactionnel

pendant 15 heures. Il se forme un précipité de dicyclohexylurée (DCU) qui est filtré et rincé par 100 ml d'acétate d'éthyle. Le filtrat est ensuite lavé successivement par 50 ml d'une solution saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 50 ml d'eau, 50 ml d'une solution molaire d'HCl et finalement 2 x 50 ml de saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié rapidement sur une colonne de gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 1/1). Les fractions les plus pures sont collectées et évaporées sous vide pour conduire à une poudre marron. Le produit est investi tel quel dans l'étape suivante.

RMN  $^1\text{H}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1,61 (s large, 1H, NH) ; 3,82 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 5,70 (s large, 1H, NH) ; 6,85-7,50 (m, 10H, arom., NH-CO) ; 7,90 (AB, 4H,  $\text{Ph-NO}_2$ ).

## 2.2) 4-amino-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzèneacétamide :

Dans un autoclave en acier inox équipé d'un barreau magnétique, on introduit une solution de l'intermédiaire 2.1 (0,54 g, 1,54 mmole) dans 40 ml d'un mélange acétate d'éthyle/éthanol (1/1) ainsi que 0,1 g de Pd/C à 10%. Le mélange réactionnel est agité sous pression d'hydrogène (1,5 bar) pendant 1 heure 30 à une température de 20 °C. Le Pd/C est ensuite éliminé par filtration et le filtrat est concentré sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : 4/6), les fractions pures sont collectées et concentrées sous vide. On obtient une poudre blanche avec un rendement de 90%. Point de fusion : 162-163 °C.

RMN  $^1\text{H}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1,61 (s large, 1H, NH) ; 3,61 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 3,70 (s large, 2H,  $\text{NH}_2$ ) ; 5,62 (s large, 1H, NH-CO) ; 6,68-7,40 (m, 13H, arom.).

## 2.3) chlorhydrate de 4-[[2-thiényl(imino)méthyl]amino]-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzèneacétamide : 2

Dans un ballon de 50 ml, on dissout 0,44 g (1,39 mmole) de l'intermédiaire 2.2 et 0,47 g (1,67 mmole) de iodhydrate de S-méthyl-2-thiophène thiocarboximide dans 15 ml d'isopropanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à une température de 60 °C. Après évaporation du solvant sous vide, le résidu est repris dans 100 ml d'un mélange (1/1) de soude 1N et d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée par 50 ml d'eau suivi de 50 ml de saumure. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée sous vide et le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle). Les fractions pures sont collectées et concentrées sous vide. On obtient une poudre blanche avec un rendement de 25%. Le composé est ensuite dissous dans du méthanol et salifié par addition d'une solution d'HCl 1N dans l'éther éthylique (1ml). Après une heure d'agitation à 20 °C, le mélange réactionnel est concentré sous vide pour conduire à une poudre jaune pâle. Point de fusion : le produit se transforme en mousse.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3,71 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 4,60 (s large, 1H, NH) ; 6,75 (m, 1H, thiophène) ; 7,00 (m, 4H, arom.) ; 7,19 (m, 2H, arom.) ; 7,40 (m, 3H, arom.) ; 7,55 (m, 4H, arom.) ; 8,14 (m, 2H, thiophène) ; 8,95 (s large, 1H,  $\text{NH}^+$ ) ; 9,86 (s large, 1H,  $\text{NH}^+$ ) ; 10,41 (s, 1H,  $\text{NH-CO}$ ) ; 11,60 (s large, 1H,  $\text{NH}^+$ ).

5 IR :  $\nu_{\text{C=O}}$  (amide) :  $1649\text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C=N}}$  (amidine) :  $1597\text{ cm}^{-1}$ .

**Exemple 3 : iodhydrate de {4-[[2-thiényle(imino)méthyl]amino}phénoxy}-N-[4-(phénylamino)phényl]-acétamide : 3**

**3.1) 4-nitrophénoxyacétate de tertiobutyle :**

Sous atmosphère d'azote, dans un ballon de 250 ml contenant 100 ml de THF, on  
10 introduit 3 g (21,6 mmol) de paranitrophénol, 8,94 g (64,8 mmol) de carbonate de potassium et 8,42 g (43,2 mmol) de bromoacétate de tertiobutyle. Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 2 heures. Le solide est filtré et le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par 50 ml d'acétate d'éthyle et lavé successivement par 50 ml d'eau et 50 ml de saumure. La phase organique est séchée sur  
15 sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous vide. Après purification sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/ heptane 1:8) et concentration sous vide des fractions pures, on obtient une poudre blanche avec 50% de rendement. Point de fusion :  $81-83\text{ }^\circ\text{C}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1,50 (s, 9H, 3 x  $\text{CH}_3$ ) ; 4,60 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ;  
20 7,57 (AB, 4H,  $\text{Ph-NO}_2$ ).

**3.2) Acide 4-nitrophénoxyacétique :**

Dans un ballon de 100 ml, sous atmosphère d'azote, on dissout 2,58 g (10,2 mmol) de l'intermédiaire 3.1 dans 45 ml de dichlorométhane. L'ensemble est refroidi à  $0\text{ }^\circ\text{C}$  et on ajoute goutte à goutte 7,85 ml (102 mmol) d'acide trifluoroacétique. Le mélange  
25 réactionnel est agité pendant 3 heures et demi à température ambiante. La solution est ensuite concentrée sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est repris par 30 ml d'acétate d'éthyle et lavé par 20 ml d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. On obtient un solide jaune avec un rendement de 89%. Le produit obtenu est suffisamment pur pour être utilisé directement dans l'étape  
30 suivante. Point de fusion :  $190-192\text{ }^\circ\text{C}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2,00 (s large, 1H,  $\text{COOH}$ ) ; 4,80 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ;  
7,60 (AB, 4H,  $\text{Ph-NO}_2$ ).



**3.3) (4-nitrophénoxy)-N-[(4-phénylamino)phényl]acétamide :**

Dans un ballon de 100 ml, sous atmosphère d'azote, on dissout 1,65 g (8,98 mmoles) de 4-aminodiphénylamine, 1,77 g (8,98 mmoles) de l'intermédiaire 3.2 et 1,27 g (9,42 mmoles) d'hydroxybenzotriazole dans 40 ml de THF. Quand tout est dissous, on  
5 ajoute 1,94 g (9,42 mmoles) de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide et on laisse agiter pendant 15 heures. Le précipité de dicyclohexylurée formé est filtré et rincé par de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est évaporé sous vide et le résidu d'évaporation est repris par de l'acétate d'éthyle, il se forme alors un précipité qui est filtré et rincé à l'aide du même solvant. On obtient un solide verdâtre avec un rendement de 65%. Le produit obtenu est  
10 suffisamment pur pour être utilisé directement dans l'étape suivante. Point de fusion : 192-195 °C.

RMN <sup>1</sup>H (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 4,75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-O) ; 5,70 (s large, 1H, NH) ; 7,10 (m, 9H, arom.) ; 7,85 (AB, 4H, Ph-NO<sub>2</sub>) ; 8,05 (s large, 1H, NH-CO).

**3.4) (4-aminophénoxy)-N-[(4-phénylamino)phényl]acétamide :**

Dans un autoclave de 300 ml, on introduit 1 g (2,75 mmoles) de l'intermédiaire 3.3 dissous dans 200 ml d'un mélange de solvants (éthanol/dichlorométhane/THF 1:1:1) et 0,1 g de Palladium sur charbon à 10%. L'ensemble est placé sous une pression d'hydrogène de 1,5 bar et agité à température ambiante pendant 15 minutes. Le catalyseur est filtré et les solvants concentrés sous pression réduite pour donner un solide beige rosé  
20 avec un rendement de 71%. Point de fusion : 146-148 °C.

RMN <sup>1</sup>H (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3,50 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 4,50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-O) ; 5,70 (s large, 1H, NH) ; 6,70 (m, 4H, arom.) ; 7,10 (m, 4H, arom.) ; 7,25 (m, 5H, arom.) ; 8,20 (s large, 1H, NH-CO).

**3.5) Iodhydrate de [4-[[imino(2-thiényl)méthyl]amino]phénoxy]-N-[(4-phénylamino)phényl]acétamide : 3**

On chauffe à 50 °C, pendant 15 heures, un mélange de 0,3 g (0,9 mmole) de l'intermédiaire 3.4 en présence de 0,25 g (0,9 mmole) d'iodhydrate de S-méthyl-2-thiophène thiocarboximide en solution dans 20 ml d'isopropanol. Le mélange réactionnel est filtré et le solide obtenu est rincé par de l'éther éthylique. Une  
30 poudre jaune est obtenue avec un rendement de 78%. Point de fusion : 163-166 °C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) : 4,75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O) ; 6,77 (m, 1H, thiophène) ; 7,04 (m, 4H, arom.) ; 7,19 (m, 4H, arom.) ; 7,40 (m, 3H, arom.) ; 7,50 (m, 2H, arom.) ; 8,12 (m, 2H, thiophène) ; 8,81 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 9,70 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 10,01 (s, 1H, CO-NH) ; 11,20 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>).

35 IR : ν<sub>C=O</sub> (amide) : 1647 cm<sup>-1</sup> ; ν<sub>C=N</sub> (amidine) : 1598 cm<sup>-1</sup>.



**Exemple 4 : 4-{{2-thiényle(imino)méthyle}amino}-N-[2-(phénylamino)phényl]-benzènebutanamide : 4**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 2. Le produit est obtenu sous forme de base libre (solide blanc). Point de fusion : 164-167 °C.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) : 1,86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 6,37 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 6,76 (m, 3H, arom.) ; 6,87 (m, 2H, arom.) ; 6,96 (m, 1H, thiophène) ; 7,10 (m, 3H, thiophène) ; 7,18 (m, 2H, arom.) ; 7,25 (m, 1H, arom.) ; 7,33 (s, 1H, NH) ; 7,52 (m, 1H, thiophène) ; 7,73 (m, 1H, thiophène) ; 9,36 (s, 1H, NH-CO).

10 IR : ν<sub>C=O</sub> (amide) : 1627cm<sup>-1</sup> ; ν<sub>C=N</sub> (amidine) : 1591 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 5 : chlorhydrate de 4-{{2-thiényle(imino)méthyle}amino}-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzènebutanamide : 5**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 2. On obtient le chlorhydrate sous forme d'une poudre saumonée. Point de fusion : 167-170 °C.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) : 1,90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 6,70 (m, 1H, thiophène) ; 7,00 (m, 4H, arom.) ; 7,20 (m, 2H, arom.) ; 7,40 (m, 5H, arom.) ; 7,50 (m, 2H, arom.) ; 8,20 (m, 2H, thiophène) ; 8,90 (s, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 9,85 (s, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 9,90 (s, 1H, NHCO) ; 11,55 (s, 1H, NH<sup>+</sup>).

20 IR : ν<sub>C=O</sub> (amide) : 1654 cm<sup>-1</sup> ; ν<sub>C=N</sub> (amidine) : 1597 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 6 : chlorhydrate de 4-{{2-thiényle(imino)méthyle}amino}-N-[4-(4-méthoxyphénylamino)phényl]-benzènebutanamide : 6**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.3, l'intermédiaire 6.2 remplaçant le 4-amino-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzèneacétamide.

25 On obtient une poudre beige avec un rendement de 65%. Point de fusion : 200-202 °C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) : 1,91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 3,69 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>) ; 4,71 (s large, 1H, NH) ; 6,81-7,00 (m, 6H, arom.) ; 7,37-7,45 (m, 7H, arom.) ; 8,20 (m, 2H, thiophène) ; 8,90 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 9,87 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 9,92 (s, 1H, NH-CO) ; 11,67 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>).

30 IR : ν<sub>C=O</sub> (amide) : 1664 cm<sup>-1</sup> ; ν<sub>C=N</sub> (amidine) : 1603 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 7 : chlorhydrate de [4-(phénylamino)phényl]-carbamate de 2-{4-[[2-thiényle(imino)méthyl]amino}phényl]-éthyle : 7**

**7.1) [4-(phénylamino)phényl]-carbamate de 2-(4-nitrophényl)-éthyle :**

Dans un ballon de 250ml, sous argon, on dissout 1,18 g (3,9 mmoles) de triphosgène dans 15 ml de dichlorométhane. Au moyen d'une seringue motorisée, on additionne en 1 heure une solution de 2 g (12 mmoles) de 4-nitrophényléthanol et de 1,7 ml (13 mmoles) de N,N-diméthylaniline dans 40 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité quelques minutes à 20 °C avant l'addition en une seule fois d'une solution de 2,2 g (12 mmoles) de 4-aminodiphénylamine et de 1,7 ml (13 mmoles) de N,N-diméthylaniline dans 40 ml de dichlorométhane. Après une heure d'agitation à 20 °C, le contenu du ballon est versé dans 100ml d'eau. Le mélange est dilué par 100 ml de dichlorométhane et agité. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous vide. Le solide obtenu est repris par de l'éther éthylique, trituré et filtré. Après séchage, on obtient une poudre verdâtre avec un rendement de 22%. Point de fusion : 146,4-148 °C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 4,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 5,65 (s, 1H, NH) ; 6,50 (s, 1H, NH) ; 6,80-7,60 (m, 11H, arom.) ; 8,20 (m, 2H, arom.).

**7.2) [4-(phénylamino)phényl]-carbamate de 2-(4-aminophényl)-éthyle :**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.2, l'intermédiaire 7.1 remplaçant le 4-nitro-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzèneacétamide. On obtient un solide blanc avec un rendement de 48%. Point de fusion : 140-140,5 °C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) : 2,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 4,15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 5,20 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 6,50 (m, 2H, arom.) ; 6,70 (m, 1H, arom.) ; 7,00 (m, 6H, arom.) ; 7,15 (m, 2H, arom.) ; 7,30 (m, 2H, arom.) ; 8,00 (s, 1H, NH) ; 9,40 (s, 1H, NH).

**7.3) chlorhydrate de [4-(phénylamino)phényl]-carbamate de 2-{4-[[2-thiényle(imino)méthyl]amino}phényl]-éthyle : 7**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.3, l'intermédiaire 7.2 remplaçant le 4-amino-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzèneacétamide. On obtient un solide blanc avec un rendement de 34%. Point de fusion : 153-159 °C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) : 3,00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 4,30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 6,60-7,70 (m, 14H, arom.) ; 8,20 (m, 2H, thiophène) ; 8,90 (s, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 9,50 (s, 1H, NH-CO) ; 9,90 (s, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 11,70 (s, 1H, NH<sup>+</sup>).

IR : ν<sub>C=O</sub> (carbamate) : 1719 cm<sup>-1</sup> ; ν<sub>C=N</sub> (amidine) : 1598 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 8 : chlorhydrate de N-{2-{4-{[2-thiényl(imino)méthyl]amino}phényl}éthyl}-N'-[4-(phénylamino)phényl]-urée : 8**

**8.1) N-[2-(4-nitrophényl)-éthyl]- N'-[4-(phénylamino)phényl]-urée :**

5 Dans un ballon de 100 ml, sous argon, on dissout 0,5 g (1,7 mmole) de triphosgène dans 8 ml de dichlorométhane. Au moyen d'une seringue motorisée, on additionne en 1 heure une solution de 0,92 g (5 mmoles) de 4-aminodiphénylamine et de 1,44 ml (8,2 mmoles) de diisopropyléthylamine dans 15 ml de dichlorométhane. Cinq minutes après la fin de l'addition, on ajoute en une seule portion 1,01 g (5 mmoles) de  
10 chlorhydrate de 4-nitrophénylamine suivie d'une solution de 1,44 ml (8,2 mmoles) de diisopropyléthylamine dans 10 ml de dichlorométhane. Après deux heures d'agitation à 20 °C, le mélange réactionnel est dilué par 50 ml de dichlorométhane et 20 ml d'eau. La phase organique est décantée et relavée par 20 ml d'eau. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub> et filtration, la solution organique est concentrée partiellement sous vide. Le précipité formé  
15 est recueilli par filtration et rincé par du dichlorométhane. On obtient un solide jaune avec un rendement de 40%. Point de fusion : 204-205 °C.

RMN <sup>1</sup>H (100 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) : 2,96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 3,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH) ; 5,78 (m, 1H, HN-CH<sub>2</sub>) ; 6,45 (s large, 1H, Ph-NH-CO) ; 6,72-7,49 (m, 11H, arom.) ; 7,81 (s large, 1H, NH) ; 8,15 (m, 2H, arom.).

20 **8.2) N-[2-(4-aminophényl)-éthyl]- N'-[4-(phénylamino)phényl]-urée :**

Dans un autoclave en acier inox équipé d'un barreau magnétique, on introduit une solution de l'intermédiaire 8.1 (0,68 g, 1,81 mmole) dans 40 ml d'un mélange THF/éthanol (3/1) ainsi que 0,1 g de Pd/C à 10%. Le mélange réactionnel est agité sous pression d'hydrogène (1,5 bar) pendant 1 heure à une température de 20 °C. Le Pd/C est  
25 ensuite éliminé par filtration et le filtrat est concentré sous vide. Le solide obtenu est lavé successivement par de l'acétate d'éthyle et du dichlorométhane. On obtient une poudre beige avec un rendement de 61%. Point de fusion > 260°C.

RMN <sup>1</sup>H (100 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) : 2,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 3,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH) ; 5,18 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 6,07 (m, 1H, HN-CH<sub>2</sub>) ; 6,60-7,45 (m, 13H, arom.) ;  
30 8,00 (s large, 1H, NH) ; 8,41 (s large, 1H, Ph-NH-CO).

**8.3) chlorhydrate de N-{2-{4-{[2-thiényl(imino)méthyl]amino}phényl}éthyl}-N'-[4-(phénylamino)phényl]-urée : 8**

Dans un ballon de 50 ml, on dissout 0,38 g (1,10 mmole) de l'intermédiaire 8.2 et 0,34 g (1,21 mmole) d'iodhydrate de S-méthyl-2-thiophène thiocarboximide dans  
35 20 ml d'isopropanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à une

température de 60 °C. Après évaporation du solvant sous vide, le résidu est repris dans 50ml d'un mélange 1/1 d'une solution saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et d'acétate d'éthyle. Le milieu réactionnel est agité fortement et au bout de quelques instants un précipité apparaît. Celui-ci est recueilli, filtré et rincé successivement par de l'acétate d'éthyle et de l'eau. Après séchage, le précipité est purifié sur une colonne de gel de silice (éluant THF). Les fractions pures sont collectées et concentrées sous vide. Le solide obtenu (300 mg) est redissous dans 80 ml de THF auxquels on ajoute 2 ml d'une solution de HCl 1N dans l'éther éthylique. Le chlorhydrate formé précipite, il est filtré et rincé à l'aide de THF suivi d'éther éthylique pour conduire à une poudre gris clair. Point de fusion : le produit se transforme en mousse.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) : 2,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 3,37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 4,46 (s large, 1H, NH) ; 6,40 (s large, 1H, NH-CH<sub>2</sub>) ; 6,70 (m, 1H, thiophène) ; 6,94 (m, 4H, arom.) ; 7,15 (m, 2H, arom.) ; 7,28 (m, 2H, arom.) ; 7,40 (m, 5H, arom.) ; 8,17 (m, 2H, thiophène) ; 8,78 (s large, 1H, Ph-NH-CO) ; 8,93 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 9,84 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 11,52 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>).

IR : ν<sub>C=O</sub> (urée) : 1654 cm<sup>-1</sup> ; ν<sub>C=N</sub> (amidine) : 1598 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 9 : chlorhydrate de 4-{4-{[2-thiényl(imino)méthyl]amino}phényl}-N-[4-(phénylamino)phényl]-1-pipérazine acétamide : 9**

**9.1) 4-(nitrophényl)-1-pipérazine acétate d'éthyle :**

Dans un ballon de 100 ml, on dissout 3 g (14,5 mmoles) de 1-(4-nitrophényl)pipérazine et 1,8 ml (15,9 mmoles) de bromoacétate d'éthyle dans 60 ml de dichlorométhane. Après addition de 2,42 ml (17,4 mmoles) de triéthylamine, le mélange réactionnel est agité, à 20 °C, pendant une heure. La solution est ensuite versée dans 100 ml d'eau et extraite à l'aide de 100 ml de dichlorométhane. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le solide obtenu est repris par de l'éther éthylique, trituré et filtré. On obtient une poudre jaune avec un rendement de 89%. Point de fusion : 122,1-122,5 °C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1,3 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz) ; 2,75 (m, 4H, pipérazine) ; 3,30 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>) ; 3,50 (m, 4H, pipérazine) ; 4,20 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz) ; 7,45 (AB, 4H, Ph-NO<sub>2</sub>).

**9.2) Acide-4-(nitrophényl)-1-pipérazine acétique :**

Dans un ballon contenant une solution de 3,8 g (13 mmoles) de l'intermédiaire 9.1 en solution dans 80 ml de THF, on ajoute goutte à goutte 32,4 ml d'une solution aqueuse



1M de LiOH, à 20 °C. Après une heure d'agitation, le mélange réactionnel est acidifié à pH = 5 par une solution 2N d'acide chlorhydrique. Le précipité obtenu est filtré et rincé par le minimum de THF et d'eau. Le produit est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

RMN <sup>1</sup>H (100 MHz, D<sub>2</sub>O, δ) : 3,30 (m, 4H, pipérazine) ; 3,60 (m, 6H, pipérazine +  
5 CO-CH<sub>2</sub>) ; 7,45 (AB, 4H, Ph-NO<sub>2</sub>).

**9.3) 4-(4-nitrophényl)-N-[4-(phénylamino)phényl]-1-pipérazine  
acétamide :**

Le protocole utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.1, l'intermédiaire  
9.2 remplaçant l'acide 4-nitrophénylacétique. On obtient un solide jaune avec un  
10 rendement de 84%. Point de fusion : 212-213 °C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2,80 (m, 4H, pipérazine) ; 3,25 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>) ;  
3,50 (m, 4H, pipérazine) ; 5,70 (s, 1H, NH) ; 6,90 (m, 3H, arom.) ; 7,10 (m, 4H,  
arom.) ; 7,30 (m, 2H, arom.) ; 7,85 (AB, 4H, Ph-NO<sub>2</sub>) ; 8,90 (s, 1H, NHCO).

**9.4) 4-(4-aminophényl)-N-[4-(phénylamino)phényl]-1-pipérazine  
15 acétamide :**

Le protocole utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.2, l'intermédiaire  
9.3 remplaçant le 4-nitro-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzèneacétamide. On obtient une  
huile marron avec un rendement de 71%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2,80 (m, 4H, pipérazine) ; 3,15 (m, 4H, pipérazine) ;  
20 3,20 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>) ; 5,70 (s, 1H, NH) ; 6,70 (m, 2H, arom.) ; 6,90 (m, 3H,  
arom.) ; 7,10 (m, 4H, arom.) ; 7,30 (m, 2H, arom.) ; 7,50 (m, 2H, arom.) ;  
9,10 (s, 1H, NHCO).

**9.5) chlorhydrate de 4-{4-{[2-thiényle(imino)méthyl]amino}phényl}-N-[4-  
(phénylamino)phényl]-1-pipérazine acétamide : 2**

25 Le protocole utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.3, l'intermédiaire  
9.4 remplaçant le 4-amino-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzèneacétamide. On obtient un  
solide jaune avec un rendement de 30%. Point de fusion : 230-240 °C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) : 3,10-3,50 (m, 4H, pipérazine) ; 3,65 (m, 2H,  
pipérazine) ; 3,90 (m, 2H, pipérazine) ; 4,30 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>) ; 6,80 (m, 1H,  
30 thiophène) ; 6,90-7,40 (m, 11H, arom.) ; 7,50 (m, 2H, arom.) ; 8,15 (m, 2H,  
thiophène) ; 8,75 (s, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 9,80 (s, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 10,9 (m, 2H, NHCO + NH<sup>+</sup>) ;  
11,40 (s, 1H, NH<sup>+</sup>).

IR : ν<sub>C=O</sub> (amide) : 1680 cm<sup>-1</sup> ; ν<sub>C=N</sub> (amidine) : 1512 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 10 : chlorhydrate de 1-[[4-(phénylamino)phénylamino]carbonyl]-4-{4-{2-thiényl(imino)méthyl]amino}phényl}-pipérazine : 10**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 8. Le produit est salifié dans des conditions identiques au composé **2** sauf que le THF remplace le méthanol. On obtient une poudre jaune. Point de fusion : 239-240 °C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) : 3,30 (s large, 4H, pipérazine) ; 3,70 (s large, 4H, pipérazine) ; 5,80 (s large, 1H, NH) ; 6,73 (m, 1H, thiophène) ; 6,98 (m, 4H, arom.) ; 7,17 (m, 2H, arom.) ; 7,28-7,37 (m, 7H, arom.) ; 8,16 (m, 2H, thiophène) ; 8,65 (s large, 1H, Ph-NH-CO) ; 8,80 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 9,80 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 11,52 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>).

IR : ν<sub>C=O</sub> (urée) : 1654 cm<sup>-1</sup> ; ν<sub>C=N</sub> (amidine) : 1597 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 11 : chlorhydrate de 4-{[2-thiényl(imino)méthyl]amino}-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzènebutanamine : 11**

**11.1) 4-Nitro-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzènebutanamine :**

Dans un tricol de 250ml sous atmosphère d'argon, on dissout 1,12 g (3 mmoles) de 4-nitro-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzènebutanamide (obtenu dans les mêmes conditions que l'intermédiaire 2.1) dans 50 ml de THF anhydre. La solution est refroidie à l'aide d'un bain de glace, avant l'addition goutte à goutte de 15 ml (15 mmoles) d'une solution de diborane/THF. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 5 heures. Après retour à 20 °C, 25 ml d'une solution d'HCl (6N) sont ajoutés lentement goutte à goutte et l'ensemble est porté à reflux pendant 2 heures. La solution est ensuite refroidie à l'aide d'un bain de glace avant l'addition d'une solution de soude à 20% jusqu'à pH basique. Le produit est extrait à l'aide d'éther éthylique (2 x 50 ml), la solution organique est lavée à la saumure (2 x 50 ml) et séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et concentration sous vide, le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (éluant : heptane/AcOEt 1/1). Les fractions pures sont collectées et évaporées sous vide pour conduire à une huile brune avec un rendement de 28%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) : 1,55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Arom) ; 2,98 (m, 2H, HN-CH<sub>2</sub>) ; 5,29 (m, 1H, NH) ; 6,51-7,51 (m, 12H, Arom. + NH) ; 8,15 (m, 2H, Ph-NO<sub>2</sub>).



**11.2) 4-Amino-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzènebutanamine :**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.2, l'intermédiaire 11.1 remplaçant le 4-nitro-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzèneacétamide. On obtient une huile brune avec un rendement de 36%.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) : 1,55 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 2,44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 4,81 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 5,27 (m, 1H, NH) ; 6,47-7,10 (m, 13H, arom.) ; 7,49 (s, 1H, NH).

**11.3) chlorhydrate de 4-{[2-thiényl(imino)méthyl]amino}-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzènebutanamine : 11**

- 10 Dans un ballon de 50 ml, on dissout 0,10 g (0,3 mmole) de l'intermédiaire 11.2 et 0,11 g (0,37 mmole) d'iodhydrate de S-méthyl-2-thiophène thiocarboximide dans 5 ml d'isopropanol additionné de 0,05 ml (0,6 mmole) de pyridine. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à une température de 23 °C. Après évaporation du solvant sous vide, le résidu est repris dans 25 ml d'un mélange (1/1) d'une solution saturée de
- 15 NaHCO<sub>3</sub> et de dichlorométhane. Après décantation, la phase organique est lavée par 2 x 25 ml de saumure. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée sous vide et le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane + 5% d'éthanol). Les fractions pures sont collectées et concentrées sous vide. On obtient une poudre rosée qui est salifiée par addition d'une solution d'HCl 1N
- 20 dans l'éther éthylique (1 ml) à la solution de la base dans l'acétone. Après une heure d'agitation à 20 °C, le mélange réactionnel est filtré et la poudre est lavée successivement par 20 ml d'acétone et 20 ml d'éther éthylique. Point de fusion : 165-166 °C.
- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) : 1,71 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 2,66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 3,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 6,85-7,41 (m, 14H, arom.) ; 8,16 (m, 2H, thiophène) ; 8,53 (s large, 1H, NH) ; 8,87 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 9,83 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 11,19 (s large, 2H, 2 x NH<sup>+</sup>) ; 11,56 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>).
- IR : ν<sub>C=N</sub> (amidine) : 1595 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 12 : chlorhydrate de 3-{[2-thiényl(imino)méthyl]amino}-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzènepropanamide : 12**

30 **12.1) mésylate de 3-nitrophényléthanol :**

A une solution de 10 g (59,8 mmoles) de 3-nitrophényléthanol et de 8,31 ml (59,8 mmoles) de triéthylamine dans 120 ml de dichlorométhane, refroidie par un bain de glace, on ajoute goutte à goutte une solution de 4,63 ml (59,8 mmoles) de chlorure de méthane sulfonyle dilué par 20ml de dichlorométhane. L'agitation est maintenue 1 heure à

0 °C et 2 heures à 20 °C. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous vide et le résidu est repris par 125 ml d'acétate d'éthyle et 100 ml d'eau. Après agitation et décantation, la phase organique est lavée successivement par 100 ml d'eau et par 100 ml de saumure. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant heptane/acétate d'éthyle 6/4) et les fractions pures sont collectées et évaporées pour conduire à une huile jaune avec un rendement de 71%.

RMN <sup>1</sup>H (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 3,20 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 5,8 Hz) ; 4,50 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 7,60 (m, 2H, arom.) ; 8,20 (m, 2H, arom.).

#### 10 12.2) 3-nitrobenzène-propanenitrile :

Dans un ballon de 100 ml, sous atmosphère d'argon, contenant une solution de 1,22 g (5 mmoles) de l'intermédiaire 12.1 dans 20 ml DMF sec, on introduit en une portion 0,49 g (10 mmoles) de NaCN. Le mélange réactionnel est chauffé à 60 °C pendant 3 heures et, après retour à 20 °C, versé dans 100 ml d'eau. La solution est extraite par 5x 50 ml d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont rassemblées et lavées successivement par 100 ml d'eau et 100 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de magnésium, la solution organique est concentrée sous vide et le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : 7/3). Les fractions pures sont collectées et concentrées sous vide pour conduire à une poudre jaune claire avec un rendement de 78%. Point de fusion : 86-88 °C.

RMN <sup>1</sup>H (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2,70 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 5,8 Hz) ; 3,10 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 7,60 (m, 2H, arom.) ; 8,20 (m, 2H, arom.).

#### 12.3) acide 3-nitrobenzène propanoïque :

Une solution de 2,33 g (19,2 mmoles) de l'intermédiaire 12.2 dans 100 ml d'une solution aqueuse à 10% d'HCl et 100 ml d'éthanol est portée à reflux pendant 72 heures. Après retour à 20 °C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous vide. Le résidu est repris par 100 ml d'acétate d'éthyle et lavé par 3 x 100 ml d'eau et par 50 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de sodium, la solution organique est filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 95/5 jusqu'à 80/20). On obtient une poudre jaune pâle avec un rendement de 21%. Point de fusion : 107-109 °C.

RMN <sup>1</sup>H (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 3,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 5,40 (s large, 1H, 7,50 (m, 2H, arom.) ; 8,10 (m, 2H, arom.).

**12.4) 3-nitro-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzènepropanamide :**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.1, l'intermédiaire 12.3 remplaçant l'acide 4-nitrophénylacétique. On obtient une poudre brune avec un rendement de 70%. Point de fusion : 130-132 °C.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 2,70 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 5,8 Hz) ; 3,20 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 5,70 (s large, 1H, NH) ; 6,90-7,60 (m, 13H, arom.).

**12.5) 3-amino-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzènepropanamide :**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.2, l'intermédiaire 12.4 remplaçant le 4-nitro-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzèneacétamide.

- 10 On obtient une poudre blanche avec un rendement de 64%. Point de fusion : 164-166 °C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 2,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 3,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 5,10 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 6,50 (m, 3H, arom.) ; 6,80-7,45 (m, 8H, arom.) ; 7,60 (m, 2H, arom.) ; 8,15 (s, 1H, NH) ; 9,88 (s, 1H, NH-CO).

- 15 **12.6) chlorhydrate de 3-[[2-thiényle(imino)méthyl]amino]-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzènepropanamide : 12**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.3, l'intermédiaire 12.5 remplaçant le 4-amino-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzèneacétamide. On obtient, après salification, une poudre beige claire avec un rendement de 78%. Point de fusion : 228-230 °C.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) : 2,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 5,20 (s large, 1H, NH) ; 6,74 (m, 1H, thiophène) ; 7,00 (m, 4H, arom.) ; 7,19 (m, 2H, arom.) ; 7,29 (m, 1H, arom.) ; 7,39 (m, 3H, arom.) ; 7,47 (m, 3H, arom.) ; 8,18 (m, 2H, thiophène) ; 8,96 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 25 9,90 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 10,07 (s, 1H, NH-CO) ; 11,60 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>).

IR : ν<sub>C=O</sub> (amide) : 1649 cm<sup>-1</sup> ; ν<sub>C=N</sub> (amidine) : 1596 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 13 : 4-(4-[[amino(2-thiényle)méthylidène]amino]phényl)-N-[2-(4-toluidino)phényl]butanamide : 13****13.1) N'-(4-méthylphényl)-1,2-benzènediamine :**

- 30 La réduction de la fonction nitro de la N-(4-méthylphényl)-2-nitroaniline (*Synthesis* (1990) 430) est effectuée en présence de Pd/C dans de l'éthanol, dans les conditions décrites précédemment pour l'intermédiaire 2.2. On obtient un produit violet sous forme mi-huile mi-cristaux avec un rendement de 90%.

**13.2) 4-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényle)-  
N-[2-(4-toluidino)phényle]butanamide :**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 2, à partir de l'acide 4-nitrophénylbutyrique et de l'intermédiaire 13.1. Le produit est isolé sous forme  
5 de base libre. Solide blanc. Point de fusion : 66-68 °C.

**Exemple 14 : 4-anilinophényl-4-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]  
amino}-phényl)butanoate : 14**

**14.1) 4-anilinophényl 4-(4-nitrophényl)butanoate :**

A une solution de 1,25 g (5,96 mmoles) d'acide 4-nitrophénylbutyrique dans 25 ml de  
10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, on ajoute lentement 0,98 g (6,02 mmoles) de 1,1'-carbonyldiimidazole à 20 °C. Le mélange réactionnel est agité 30 minutes avant addition de 1 g (5,42 mmoles) de 4-hydroxy-diphénylamine. Après 3 heures d'agitation, la réaction est arrêtée par addition de 3 ml de MeOH et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié  
15 sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 100/0 à 80/20). On obtient un solide jaune avec un rendement de 89%.

**14.2) 4-anilinophényl 4-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényl)  
butanoate :**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les intermédiaires 2.2 et 2.3 à partir de l'intermédiaire 14.1. Le produit est isolé sous forme de base libre.  
20 Solide jaune pâle. Point de fusion : 147-148 °C.

**Exemple 15 : 4-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényl)-N-[2-  
(4-toluidino)phényl]butanamide : 15**

**15.1) N-{4-[4-(4-nitrophényl)butoxy]phényl}-N-phénylamine :**

Dans un ballon contenant 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, on introduit successivement 2,0 g  
25 (10,88 mmoles) de 4-hydroxy-diphénylamine, 2,0 ml (12 mmoles) de 4-(4-nitrophényl)-1-butanol et 1,66 ml (12 mmoles) de tributylphosphine. On ajoute ensuite, goutte-à-goutte, 1,90 ml (12 mmoles) de diéthylazodicarboxylate et l'ensemble est agité à 20 °C pendant 16 heures. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 100/0 à 80/20). Le produit attendu est obtenu  
30 sous forme d'une huile rouge foncée avec un rendement de 35%.

**15.2) N'-{4-[4-(4-anilinophénoxy)butyl]phényl}-  
2-thiophèncarboximidamide :**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les intermédiaires 2.2 et 2.3 à partir de l'intermédiaire 14.1. Le produit est isolé sous forme de base libre.

5 Solide blanc. Point de fusion : 120-121 °C.

**Exemple 16 : N'-{4-[4-(3-anilinophénoxy)butyl]phényl}-  
2-thiophèncarboximidamide : 16**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 15, à partir de la 3-hydroxy-diphénylamine. Le produit est isolé sous forme de base libre. Solide

10 blanc. Point de fusion : 73-74 °C.

**Exemple 17 : N'-(9H-carbazol-3-yl)-2-thiophèncarboximidamide : 17**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 1, à partir du 3-aminocarbazole (*Pharmazie* (1993) **48(11)**, 817-820). Le produit est isolé sous forme de base libre. Solide beige clair. Point de fusion : 243-244 °C.

15 **Exemple 18 : chlorhydrate de 4-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phényl)-N-(9H-carbazol-3-yl)butanamide : 18**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 2, à partir du 3-aminocarbazole (*Pharmazie* (1993) **48(11)**, 817-820) et de l'acide 4-nitrophénylbutyrique. Solide beige clair. Point de fusion > 250 °C.

20 MS : MH<sup>+</sup> : 452,2.

**Exemple 19 : iodhydrate de N'-[4-(10H-phénothiazin-2-yloxy)phényl]-2-thiophèncarboximidamide : 19**

**19.1) 2-(4-nitrophénoxy)-10H-phénothiazine :**

Dans un ballon, sous atmosphère d'argon, on mélange 1,1 g (5,11 mmoles) de  
25 2-hydroxy-10H-phénothiazine (*J. Med. Chem.* (1992) **35**, 716), 1,34 g (9,71 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 0,94 g (6,64 mmoles) de 4-fluoro-1-nitrobenzène dans 25 ml de DMF anhydre. Le mélange réactionnel est chauffé à 70 °C pendant 18 heures. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le résidu est repris par 50 ml d'AcOEt et 50 ml d'eau. Après agitation et décantation, la phase organique est lavée par 50 ml de saumure. La solution  
30 organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est cristallisé dans l'éther diisopropylique. Après séchage, on obtient un solide jaune avec un rendement de 83%. Point de fusion : 210-211 °C.



**19.2) iodhydrate de N'-[4-(10H-phénothiazin-2-yloxy)phényl]-2-thiophèncarboximidamide :**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les intermédiaires 2.2 et 2.3, à partir de l'intermédiaire 19.1. Le produit final attendu précipite directement dans le mélange réactionnel, il est isolé par filtration et lavé à l'aide d'iPrOH. Solide jaune. Point de fusion : 175-180 °C.

**Exemple 20 : chlorhydrate de N'-{4-[(10-méthyl-10H-phénothiazin-2-yl)oxy]phényl}-2-thiophèncarboximidamide : 20**

**20.1) 10-méthyl-10H-phénothiazin-2-yl 4-nitrophényléther :**

Dans un ballon, sous atmosphère d'argon, contenant une solution de 0,1 g (0,29 mmole) de l'intermédiaire 19.1 dans 10 ml de DMF anhydre, on ajoute 0,014 g (0,58 mmole) de NaH (60%). L'agitation est maintenue, à 20 °C, pendant 16 heures. On additionne ensuite 0,04 ml (0,58 mmole) de MeI au mélange réactionnel, sous agitation à 20 °C. A la fin de la réaction, l'ensemble est versé sur 50 ml d'eau glacée et le produit est extrait à l'aide de 50 ml d'AcOEt. La phase organique est décantée, lavée avec 50 ml de saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 80/20). On obtient une huile orange avec un rendement de 50%.

**20.2) chlorhydrate de N'-{4-[(10-méthyl-10H-phénothiazin-2-yl)oxy]phényl}-2-thiophèncarboximidamide :**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les intermédiaires 2.2 et 2.3, à partir de l'intermédiaire 20.1. On obtient un solide blanc. Point de fusion : 256-257 °C.

**Exemple 21 : chlorhydrate de 4-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényl)-N-(10H-phénothiazin-3-yl)butanamide : 21**

**21.1) 3-amino-10H-phénothiazine :**

La réduction de la fonction nitro de la 3-nitro-10H-phénothiazine (*J. Org. Chem.* (1972) 37, 2691) est effectuée en présence de Pd/C dans un mélange EtOH/THF dans les conditions décrites pour l'intermédiaire 2.2. On obtient un solide gris avec un rendement de 97%. Point de fusion : 150-156 °C.



**21.2) chlorhydrate de 4-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényl)-N-(10H-phénothiazin-3-yl)butanamide :**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 2, à partir de l'acide 4-nitrophénylbutyrique et de l'intermédiaire 21.1. Solide vert clair. Point de fusion : 170-176 °C.

**Exemple 22 : dichlorhydrate de N'-(4-{4-[2-(10H-phénothiazin-2-yloxy)éthyl]-1-pipérazinyl}phényl)-2-thiophénecarboximidamide : 22**

**22.1) 2-[4-(4-nitrophényl)-1-pipérazinyl]-1-éthanol :**

A un mélange de 10,35 g (50 mmoles) de 1-(4-nitrophényl)pipérazine, de 7,6 g (55 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et de 9 ml (65 mmoles) de Et<sub>3</sub>N dans 200 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, sous atmosphère d'argon, on ajoute 7,5 g (60 mmoles) de 2-bromoéthanol. L'ensemble est alors chauffé à 45 °C pendant 18 heures. Le mélange réactionnel est finalement dilué par 50 ml d'eau, agité et décanté. La phase organique est lavée par 50 ml de saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est cristallisé dans de l'éther diisopropylique. On obtient un solide jaune avec un rendement de 89%. Point de fusion : 98-99 °C.

**22.2) 1-(2-bromoéthyl)-4-(4-nitrophényl)pipérazine :**

A une solution de 5 g (20 mmoles) de l'intermédiaire 22.1 dans 75 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, on ajoute 8,6 g (26 mmoles) de CBr<sub>4</sub>. L'ensemble est refroidi à l'aide d'un bain de glace avant l'addition, par portions, de 6,3 g (24 mmoles) de triphénylphosphine. L'agitation est maintenue 2 heures à 20 °C. Après addition de 50 ml d'eau, agitation et décantation, la phase organique est lavée par 50 ml de saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 95/5) et finalement cristallisé dans de l'éther éthylique. On obtient un solide jaune-orange avec un rendement de 40%. Point de fusion : 134-135 °C.

**22.3) 2-{2-[4-(4-nitrophényl)-1-pipérazinyl]éthoxy}-10H-phénothiazine :**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 19.1, à partir de l'intermédiaire 22.2. On obtient un solide jaune avec un rendement de 43%. Point de fusion : 224-225 °C.

**22.4) dichlorhydrate de N'-(4-{4-[2-(10H-phénothiazin-2-yloxy)éthyl]-1-pipérazinyl}-phényl)-2-thiophénecarboximidamide :**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les intermédiaires 2.2 et 2.3 à partir de l'intermédiaire 22.3. Solide beige clair. Point de fusion : 198-200 °C.

**Exemple 23 : chlorhydrate de 4-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényle)-N-[4-(4-toluidino)phényle]butanamide : 23**

**23.1) N'-(4-méthylphényle)-1,4-benzènediamine :**

La réduction de la fonction nitro de la N-(4-méthylphényle)-4-nitroaniline (*Indian J. Chem.* (1981) **20B**, 611-613) est effectuée en présence de Pd/C dans de l'éthanol, dans  
5 les conditions décrites pour l'intermédiaire 2.2. On obtient un solide gris avec un rendement de 85%.

**23.2) chlorhydrate de 4-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényle)-N-[4-(4-toluidino)phényle]butanamide :**

10 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 2, à partir de l'intermédiaire 22.3 et de l'acide 4-nitrophénylbutyrique. Solide jaune. Point de fusion : 142-145 °C.

**Exemple 24 : 3-anilinophényl 4-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}-phényl)butanoate : 24**

15 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 14, à partir de la 3-hydroxy-diphénylamine et de l'acide 4-nitrophénylbutyrique. Solide blanc. Point de fusion : 110-112 °C.

**Exemple 25 : chlorhydrate de 2-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényl)-N-[2-(9H-carbazol-4-yloxy)éthyle]acétamide : 25**

20 **25.1) 3-(2-bromoéthoxy)-9H-carbazole :**

On chauffe pendant 5 heures, à reflux, un mélange de 1,83 g (10 mmoles) de 4-hydroxycarbazole (*J. Chem. Soc.* (1955), 3475-3477 ; *J. Med. Chem.* (1964) **7**, 158-161), 1,08 ml (12,5 mmoles) de 1,2-dibromoéthane et de 2,6 ml (10,5 mmoles) d'une solution aqueuse 4 M de NaOH dans 2 ml d'eau. Après retour à 20 °C, le produit  
25 est extrait à l'aide de 2 fois 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les solutions organiques collectées sont ensuite successivement lavées par 20 ml d'eau et 20 ml de saumure. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, filtration et concentration sous vide, le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 80/20). On obtient une poudre beige avec un rendement de 32%. Point de fusion : 135-136 °C.

30 **25.2) 3-(2-azidoéthoxy)-9H-carbazole :**

Un mélange de 0,9 g (3,1 mmoles) de l'intermédiaire 25.1 et de 0,20 g (3,1 mmoles) de NaN<sub>3</sub> dans 10 ml de DMF est chauffé à 70 °C pendant 1 heure. L'ensemble est ensuite

versé dans 30 ml d'un mélange eau et glace. Après addition de 50 ml d'AcOEt et agitation, la phase organique est décantée et lavée successivement par 20 ml d'eau et 20 ml de saumure. La solution organique est ensuite séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous vide. Après séchage, on obtient une poudre beige (rendement quantitatif) qui est utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

**25.3) 2-(9H-carbazol-3-yloxy)éthylamine :**

Dans un autoclave en acier inox équipé d'un barreau magnétique, on introduit une solution de l'intermédiaire 25.2 dans 50 ml d'EtOH ainsi que 0,3 g de Pd/C (10%). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures sous 1,5 bar d'H<sub>2</sub> à la température de 25 °C. Le Pd/C est ensuite éliminé par filtration et le filtrat est concentré à sec sous vide. Le résidu est repris dans de l'éther éthylique et les cristaux formés sont filtrés et rincés abondamment par de l'éther éthylique. Après séchage, on obtient une poudre blanche avec un rendement de 82%. Point de fusion : 145-146 °C.

**25.4) chlorhydrate de 2-(4-{{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényle})-N-[2-(9H-carbazol-4-yloxy)éthyl]acétamide :**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 2, à partir de l'intermédiaire 25.3 et de l'acide 4-nitrophénylbutyrique. Solide beige clair. Point de fusion : 233-234 °C.

**Exemple 26 : chlorhydrate de N-(4-{{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényle})-2-anilinobenzamide : 26**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 2, à partir de l'acide N-phénylanthranilique et de la 4-nitrophényléthylamine. Solide jaune pâle. Point de fusion : 163-165 °C.

**Exemple 27 : chlorhydrate de N-(4-{{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényle})-2-(2,3-diméthylanilino)benzamide : 27**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 2, à partir de l'acide méfénamique et de la 4-nitrophényléthylamine. Solide jaune pâle. Point de fusion : 168-170 °C.

**Exemple 28 : dichlorhydrate de N'-{4-[4-(2-anilinobenzoyl)-1-pipérazinyl]phényl}-2-thiophèncarboximidamide : 28**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 2, à partir de l'acide N-phénylanthranilique et de la 4-nitrophénylpipérazine. Solide jaune pâle. Point  
5 de fusion : 168-170 °C.

**Exemple 29 : dichlorhydrate de N'-(4-{4-[2-(2,3-diméthylanilino)benzoyl]-1-pipérazinyl}phényl)-2-thiophèncarboximidamide : 29**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 2, à partir de l'acide méfénamique et de la 4-nitrophénylpipérazine. Solide jaune pâle. Point de  
10 fusion : 166-168 °C.

**Exemple 30 : chlorhydrate de 4-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phényl)-N-(4-phénoxyphényl)butanamide : 30**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 14, à partir de l'acide 4-nitrophénylbutyrique et du 4-phénoxyphénol. Solide jaune pâle. Point de  
15 fusion : 119-123 °C.

**Exemple 31 : chlorhydrate de N-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phénéthyl)-4-(4-hydroxyphénoxy)benzamide : 31**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 2, à partir de l'acide 4-(4-hydroxyphénoxy)benzoïque et de la 4-nitrophénéthylamine. Solide jaune pâle.  
20 Point de fusion : 155-157 °C.

**Exemple 32 : N-[2-(9H-carbazol-4-yloxy)éthyl]-2-thiophèncarboximidamide : 32**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.3, à partir de l'intermédiaire 25.3. Le produit attendu est isolé sous forme de base libre.  
25 Solide blanc. Point de fusion : 180-181 °C.

**Exemple 33 : N-[3-(9H-carbazol-4-yloxy)propyl]-  
2-thiophènecarboximidamide : 33**

**33.1) 2-[3-(9H-carbazol-4-yloxy)propyl]-1H-isoindole-1,3(2H)dione :**

A une suspension, sous argon, de 0,23 g (5,73 mmoles) de NaH (60%) dans 20 ml de  
5 DMF anhydre, on ajoute 1 g (5,46 mmoles) de 4-hydroxycarbazole (*J. Chem. Soc.*  
(1955), 3475-3477 ; *J. Med. Chem.* (1964) 7, 158-161). Après une demi-heure  
d'agitation à 20 °C, 1,46 g (5,46 mmoles) de 3-bromopropylphthalimide en solution dans  
10 ml de DMF anhydre sont additionnés goutte-à-goutte au mélange réactionnel.  
L'ensemble est chauffé à 80 °C pendant 16 heures. Après retour à 20 °C, on ajoute 5 ml  
10 d'eau et on concentre le mélange sous vide. Le résidu est repris par 300 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et  
la solution organique est lavée successivement par 50 ml de NaOH 1 M, 100 ml d'eau et  
100 ml de saumure. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, filtration et concentration sous vide, on  
obtient un résidu huileux qui cristallise lentement. Les cristaux sont lavés à l'aide d'éther  
éthylque. On obtient un solide beige avec un rendement de 40%. Point de  
15 fusion 171-172 °C.

**33.2) 3-(9H-carbazol-4-yloxy)propylamine :**

A une solution de 0,8 g (2,16 mmoles) de l'intermédiaire 33.1 dans 30 ml d'éthanol,  
chauffée à reflux, on ajoute goutte-à-goutte une solution de 0,13 ml (3,24 mmoles)  
d'hydrate d'hydrazine dans 5 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est agité et chauffé à  
20 reflux pendant 4 heures. Après retour à 20 °C, le produit est partitionné entre 100 ml  
d'AcOEt et 50 ml de NaOH 1 M. Après décantation, la phase organique est lavée  
successivement par 50 ml d'eau et 50 ml de saumure. La solution organique est séchée  
sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous vide. On obtient une poudre beige avec un  
rendement de 41%. Point de fusion : 146-147 °C.

**33.3) N-[3-(9H-carbazol-4-yloxy)propyl]-2-thiophènecarboximidamide :**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.3, à  
partir de l'intermédiaire 33.2. Le produit attendu est isolé sous forme de base libre.  
Solide beige pâle. Point de fusion : 189-190 °C.

**Exemple 34 : iodhydrate de N-{4-[4-(10H-phénothiazin-2-  
30 yloxy)butyl]phényl}-2-thiophènecarboximidamide : 34**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 15, à partir  
de la 4-(4-nitrophényl)-1-butanol et de 2-hydroxy-10H-phénothiazine (*J. Med. Chem.*  
(1992) 35, 716). Le produit final attendu précipite directement dans le mélange



réactionnel, il est isolé par filtration et lavé à l'aide d'iPrOH. Solide jaune. Point de fusion : 262-270°C.

**Exemple 35 : trichlorhydrate de 3-[(3-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}-benzyl)amino]-N-(4-anilinophényl)propanamide : 35**

5 **35.1) *tert*-butyl 3-(4-anilinoanilino)-3-oxopropyl carbamate :**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.1, à partir de la Boc-β-Alanine et de la 4-aminodiphénylamine. Après une filtration rapide sur colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 1/1), on obtient le produit attendu avec un rendement quantitatif.

10 **35.2) 3-amino-N-(4-anilinophényl)propanamide :**

On dissout 15 g (42,2 mmoles) de l'intermédiaire 35.1 dans 300 ml d'AcOEt et on ajoute 120 ml d'une solution aqueuse d'HCl 6 N. Le mélange réactionnel est agité fortement, à 20 °C, pendant 1 heure. Après décantation, la phase aqueuse est recueillie et rendue basique (pH > 11) par addition d'une solution aqueuse de NaOH 2 M. Le produit est  
15 alors extrait à l'aide de 2 fois 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et la phase organique est lavée par 50 ml de saumure. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, filtration et concentration sous vide, le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH/NH<sub>4</sub>OH (20%) : 20/5/0,5). On obtient une poudre violette avec un rendement de 73%. Point de fusion : 108-110 °C.

**35.3) N-(4-anilinophényl)-3-[(3-nitrobenzyl)amino]propanamide :**

20 Dans un ballon contenant 100 ml de MeOH anhydre, sous atmosphère inerte, on ajoute successivement 1,40 g (5,5 mmoles) de l'intermédiaire 35.2, 0,92 g (6 mmoles) de 3-nitrobenzaldéhyde et 3 g de tamis moléculaire 4 Å pulvérulent préalablement activé. Le mélange réactionnel est agité vigoureusement pendant 15 heures avant l'addition, par portions, de 0,24 g (6 mmoles) de NaBH<sub>4</sub>. L'agitation est maintenue 4 heures  
25 supplémentaires avant addition de 10 ml d'eau. Après un quart d'heure, le tamis est filtré et le mélange réactionnel est extrait par 2 fois 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est lavée successivement par 50 ml d'eau, 50 ml de saumure, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 20/1). On obtient une huile orange avec un rendement de 94%.

30 **35.4) 3-[(3-aminobenzyl)amino]-N-(4-anilinophényl)propanamide :**

La réduction de la fonction nitro de l'intermédiaire 35.3 est effectuée en présence de Pd/C dans de l'éthanol, dans les conditions décrites pour l'intermédiaire 2.2. Après filtration



du Pd/C et concentration sous vide, le produit est utilisé directement dans l'étape suivante.

**35.5) trichlorhydrate de 3-[(3-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}-benzyl)amino]-N-(4-anilinophényl)propanamide :**

- 5 Dans un ballon de 50 ml, on dissout 0,50 g (1,40 mmole) de l'intermédiaire 35.4 et 0,50 g (1,75 mmole) de iodhydrate de S-méthyl-2-thiophène thiocarboximide dans 15 ml d'isopropanol et 15 ml de DMF, en présence de 0,11 ml (1,40 mmole) de pyridine. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à 23 °C. Après évaporation du solvant sous vide, le résidu est repris dans 100 ml d'un mélange (1/1) de soude 1N et d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée par 50 ml d'eau suivi de 50 ml de saumure. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée sous vide et le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH/NH<sub>4</sub>OH (20%) : 20/5/0,5). Les fractions pures sont collectées et concentrées sous vide. Le composé est ensuite dissous dans du méthanol et salifié par addition d'une solution d'HCl 1N dans l'éther éthylique (10 ml). Après une heure d'agitation à 20 °C, le mélange réactionnel est concentré sous vide pour conduire à une poudre jaune pâle. Point de fusion : 184-186 °C.

**Exemple 36 : N'-(4-{2-[(10H-phénothiazin-3-yl)méthyl]amino}éthyl)phényl)-2-thiophénecarboximidamide : 36**

- 20 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les intermédiaires 35.3, 35.4 et 35.5, à partir de la 10H-phénothiazine-3-carbaldéhyde (*J. Chem. Soc.* (1951), 1834 ; *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1969), 1769) et de la 4-nitrophénéthylamine. Mousse beige. MS : MH<sup>+</sup> : 457,1.

- Exemple 37 : chlorhydrate de N-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phénéthyl)-2-méthoxy-10H-phénothiazine-1-carboxamide : 37**

- Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 2, à partir de l'acide 2-méthoxy-10H-phénothiazine-1-carboxylique (*J. Med. Chem.* (1992) **35**(4), 716-724) et de la 4-nitrophénéthylamine. Solide jaune pâle. Point de fusion > 200 °C (décomposition).

**Exemple 38** : N'-[4-(2-[[2-méthoxy-10*H*-phénothiazin-1-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]-2-thiophènecarboximidamide : **38**

**38.1) 2-méthoxy-10*H*-phénothiazine-1-carbaldéhyde :**

Dans un tricol, sous atmosphère d'argon, contenant 140 ml d'éther éthylique anhydre, on dissout 4,6 g (20 mmoles) de 2-méthoxy-10*H*-phénothiazine. On ajoute ensuite, goutte-à-goutte, 20 ml (50 mmoles) d'une solution de nBuLi (2,5 M) dans l'hexane, à 20 °C. Le mélange réactionnel est agité 3 heures à 20°C avant l'addition, goutte-à-goutte, de 6,2 ml (80 mmoles) de DMF anhydre. L'agitation est maintenue à 20 °C pendant 15 heures supplémentaires. L'ensemble est ensuite versé sur 150 ml d'eau glacé et le produit est extrait à l'aide de 2 fois 200 ml d'acétate d'éthyle. La solution organique est lavée par 100 ml de saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est repris par de l'éther diisopropylique, filtré et séché pour conduire à un solide rouge avec un rendement de 30%. Point de fusion : 155-160 °C.

**38.2) N'-[4-(2-[[2-méthoxy-10*H*-phénothiazin-1-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]-2-thiophènecarboximidamide :**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 36, à partir de l'intermédiaire 38.1 et de la 4-nitrophénétylamine. Solide gris. MS : MH<sup>+</sup>: 487,2.

**Exemple 39** : N'-{4-[(10*H*-phénothiazin-2-yloxy)méthyl]phényl}-2-thiophènecarboximidamide : **39**

**39.1) 2-[(4-nitrobenzyl)oxy]-10*H*-phénothiazine :**

Dans un ballon, sous atmosphère d'argon, on dissout 1,08 g (5 mmoles) de 2-hydroxy-10*H*-phénothiazine (*J. Med. Chem.* (1992) **35**, 716) dans 20 ml de THF anhydre. La solution est refroidie à 0 °C et on ajoute, par portions, 0,22 g (5,5 mmoles) de NaH (60%). Après 15 minutes d'agitation, on additionne par portions 1,2 g (5,5 mmoles) de bromure de 4-nitrobenzyle et le mélange réactionnel est agité 15 heures, à 20 °C, avant d'être versé dans 50 ml d'eau glacée. Le produit est extrait par 2 fois 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et la solution organique est successivement lavée par 25 ml d'eau et 25 ml de saumure. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, filtration et concentration sous vide, le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 99/1 à 98/2). Après concentration des fractions les plus pures, on obtient un solide marron qui est recristallisé à l'aide d'acétate d'isopropyle. On obtient finalement un solide marron avec un rendement de 37%.

**39.2) 4-[(10*H*-phénothiazin-2-yloxy)méthyl]aniline :**

A une solution de 0,65 g (1,86 mmole) de l'intermédiaire 39.1 dans un mélange de 9,3 ml d'acide acétique glacial et 1,2 ml de HCl (12 N), on ajoute successivement 1,02 g (4,52 mmole) de SnCl<sub>2</sub>, 2H<sub>2</sub>O et 0,29 g (4,52 mmole) de Zn. L'ensemble est agité  
5 18 heures à 20 °C. Le mélange réactionnel est ensuite rendu basique par addition d'une solution aqueuse de NaOH à 30%. Le produit est alors extrait à l'aide de 2 fois 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solution organique est lavée par 50 ml de saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 1/1). On obtient un solide jaune pâle avec un rendement de 20%. Point  
10 de fusion : > 175 °C (décomposition).

**39.3) N'-(4-[(10*H*-phénothiazin-2-yloxy)méthyl]phényl)-2-thiophènecarboximidamide :**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.3, à partir de l'intermédiaire 39.2. Solide rose saumon. Point de fusion : 105-116 °C.

## Etude pharmacologique des produits de l'invention

### Etude des effets sur la NO synthase constitutive neuronale de cervelet de rat

L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leur effets sur la transformation par la NO synthase de la [<sup>3</sup>H]L-arginine en [<sup>3</sup>H]L-citrulline en accord avec la méthode modifiée de Bredt et Snyder (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1990) **87**: 682-685). Des cervelets de rats Sprague-Dawley (300g - Charles River) sont rapidement prélevés, disséqués à 4 °C et homogénéisés dans un volume de tampon d'extraction (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, pH 7,4, pepstatine A 10 mg/ml, leupeptine 10 mg/ml). Les homogénats sont ensuite centrifugés à 21000 g pendant 15 min à 4 °C.

Le dosage se fait dans des tubes à essai en verre dans lesquels sont distribués 100 µl de tampon d'incubation contenant 100 mM d'HEPES (pH 7,4), 2 mM d'EDTA, 2,5 mM de CaCl<sub>2</sub>, 2 mM de dithiotréitol, 2 mM de NADPH réduit et 10 µg/ml de calmoduline. On ajoute 25 µl d'une solution contenant 100 nM de [<sup>3</sup>H]L-arginine (Activité spécifique : 56,4 Ci/mme, Amersham) et 40 µM de L-arginine non radioactive. La réaction est initiée en ajoutant 50 µl d'homogénat, le volume final étant de 200 µl (les 25 µl manquants sont soit de l'eau, soit le produit testé. Après 15 min, la réaction est stoppée avec 2 ml de tampon d'arrêt (20 mM d'HEPES, pH 5,5, 2 mM d'EDTA). Après passage des échantillons sur une colonne de 1 ml de résine DOWEX, la radioactivité est quantifiée par un spectromètre à scintillation liquide. Les composés des exemples 3 à 5, 7, 9 à 12, 15, 16, 18, 19, 21, 22, 26, 27, 30, 31 et 35 à 37 décrits ci-dessus présentent une CI<sub>50</sub> inférieure à 3,5 µM.

### Etude des effets sur la peroxydation lipidique du cortex cérébral de rat

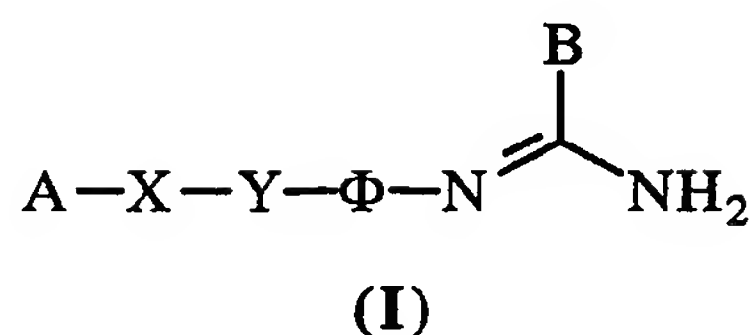
L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leurs effets sur le degré de peroxydation lipidique, déterminée par la concentration en malondialdéhyde (MDA). Le MDA produit par la peroxydation des acides gras insaturés est un bon indice de la peroxydation lipidique (H Esterbauer and KH Cheeseman, *Meth. Enzymol.* (1990) **186** : 407-421). Des rats mâles Sprague Dawley de 200 à 250 g (Charles River) ont été sacrifiés par décapitation. Le cortex cérébral est prélevé, puis homogénéisé au potter de Thomas dans du tampon Tris-HCl 20 mM, pH = 7,4.

L'homogénat est centrifugé deux fois à 50000 g pendant 10 minutes à 4 °C. Le culot est conservé à -80 °C. Le jour de l'expérience, le culot est remis en suspension à la concentration de 1 g/ 15 ml et centrifugé à 515 g pendant 10 minutes à 4 °C. Le surnageant est utilisé immédiatement pour la détermination de la peroxydation lipidique. L'homogénat de cortex cérébral de rat (500 µl) est incubé à 37 °C pendant 15 minutes en présence des composés à tester ou du solvant (10 µl). La réaction de peroxydation

lipidique est initiée par l'ajout de 50 µl de FeCl<sub>2</sub> à 1 mM, d'EDTA à 1 mM et d'acide ascorbique à 4 mM. Après 30 minutes d'incubation à 37 °C la réaction est arrêtée par l'ajout de 50 µl d'une solution de di tertio butyl toluène hydroxylé (BHT, 0,2 %). Le MDA est quantifié à l'aide d'un test colorimétrique, en faisant réagir un réactif chromogène (R) le N-méthyl-2-phénylindole (650 µl) avec 200 µl de l'homogénat pendant 1 heure à 45 °C. La condensation d'une molécule de MDA avec deux molécules de réactif R produit un chromophore stable dont la longueur d'onde d'absorbance maximale est égale à 586 nm. (Caldwell et coll. *European J. Pharmacol.* (1995) **285**, 203-206). Les composés des exemples 1 à 9, 12 à 19, 21 à 23, 30 et 35 à 37 décrits ci-dessus présentent une CI<sub>50</sub> inférieure à 30 µM.

## Revendications

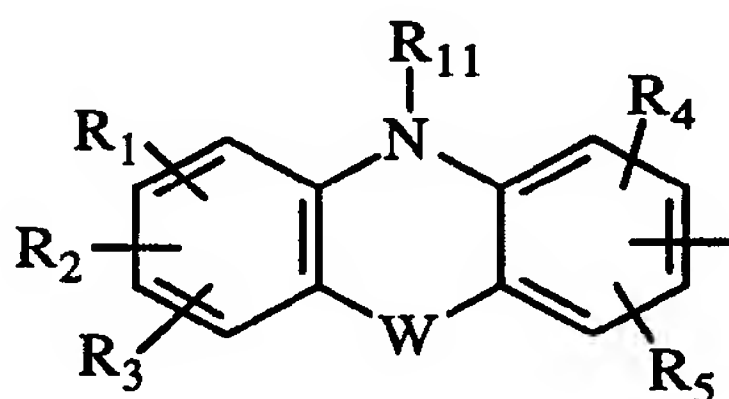
### 1. Produit de formule générale (I)



dans laquelle

5  $\Phi$  représente une liaison ou un radical phénylène pouvant compter, outre les deux chaînes déjà représentées dans la formule générale (I), jusqu'à deux substituants choisis parmi un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe OH, et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

A représente un radical



10 dans lequel  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical cyano, nitro ou  $\text{NR}_6\text{R}_7$ ,

$R_6$  et  $R_7$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou encore un groupe  $-\text{COR}_8$ ,

15  $R_8$  représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou  $\text{NR}_9\text{R}_{10}$ ,

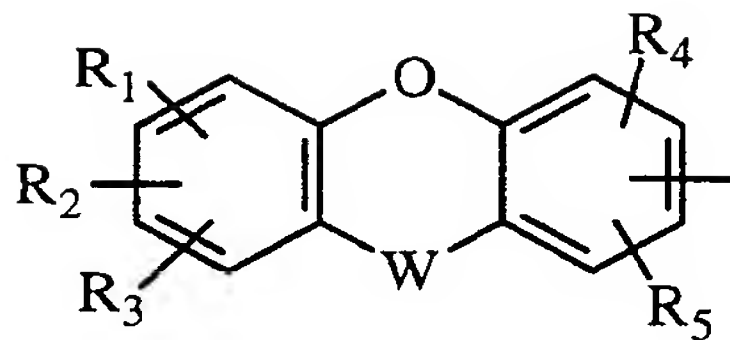
$R_9$  et  $R_{10}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

$R_{11}$  représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical  $-\text{COR}_{12}$ ,

20 et  $R_{12}$  représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,



ou un radical



dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical cyano, nitro ou  $NR_6R_7$ ,

- 5  $R_6$  et  $R_7$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou encore un groupe  $-COR_8$ ,

$R_8$  représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou  $NR_9R_{10}$ ,

- 10  $R_9$  et  $R_{10}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

- B représente  $-CH_2-NO_2$ , un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, aryle carbocyclique ou hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et notamment les radicaux thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole, le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les radicaux alkyle, alkényle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou B représente un radical  $NR_{13}R_{14}$ , dans lequel  $R_{13}$  et  $R_{14}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical cyano ou nitro, ou  $R_{13}$  et  $R_{14}$  forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de cinq à six chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  ou  $-S-$  ;

- W n'existe pas, ou représente une liaison, ou O, S ou  $NR_{15}$ , dans lequel  $R_{15}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

X représente une liaison ou un radical  $-(CH_2)_k-NR_{16}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-NR_{16}-CO-$ ,  $-CO-NR_{16}-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$ ,  
k représentant 0 ou 1 ;

Y représente une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux  $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$ ,

Q représentant pipérazine, homopipérazine, 2-méthylpipérazine, 2,5-diméthylpipérazine,

5 4-oxypipéridine ou 4-aminopipéridine,

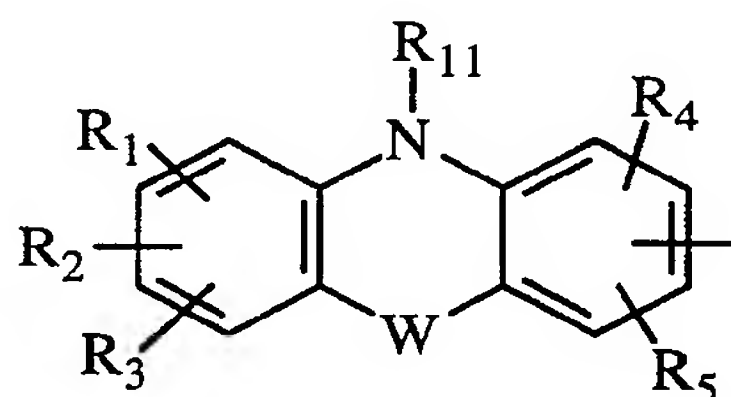
m et n étant des entiers compris de 0 à 6 ;

$R_{16}$ ,  $R_{17}$  et  $R_{18}$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

ou sel dudit produit.

10 2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

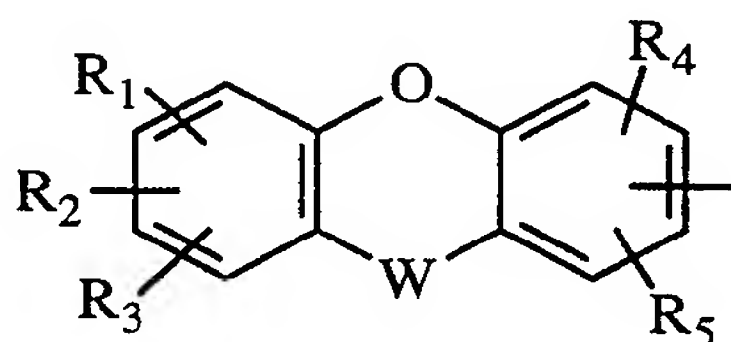
A représente un radical



dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

15  $R_{11}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

ou un radical



dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

20 B représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et notamment les radicaux thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole, le radical aryle étant éventuellement substitué par

un ou plusieurs groupes choisis parmi les radicaux alkyle, alkényle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

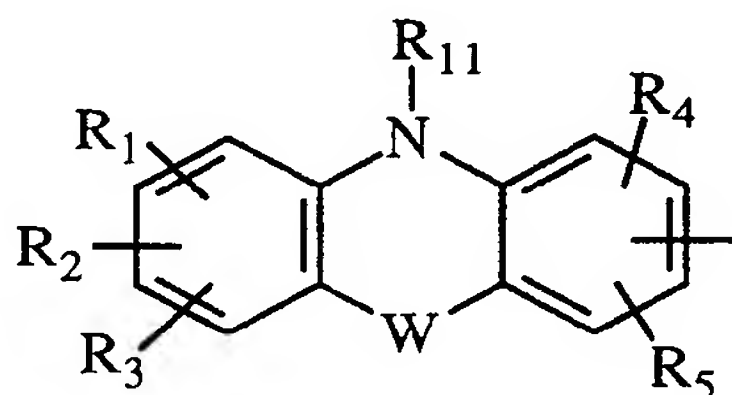
W n'existe pas, ou représente une liaison, S ou  $\text{NR}_{15}$ , dans lequel  $\text{R}_{15}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

X représente une liaison ou un radical  $-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}_{16}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{NR}_{16}-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}_{16}-$ ,  $-\text{O}-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}_{16}-\text{CO}-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}_{16}-\text{CO}-\text{NR}_{17}-$ ,  
k représentant 0 ou 1 ;

Y représente une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux  $-(\text{CH}_2)_m-$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_{18}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_{18}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{NR}_{18}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{Q}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 Q représentant pipérazine, homopipérazine, 2-méthylpipérazine, 2,5-diméthylpipérazine, 4-oxypipéridine ou 4-aminopipéridine,  
 m et n étant des entiers compris de 0 à 6.

3. Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que :

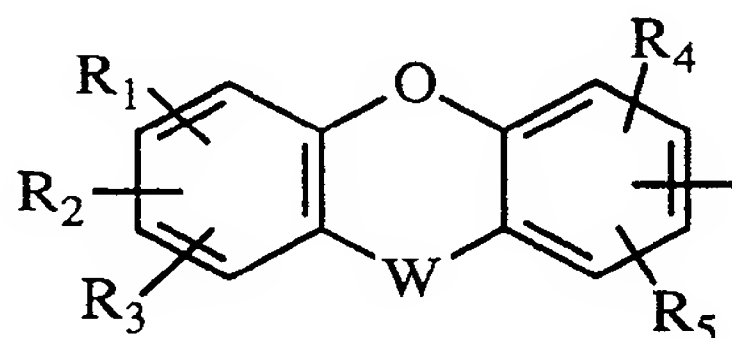
A représente un radical



dans lequel  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

$\text{R}_{11}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

ou un radical



dans lequel  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

B représente l'un des radicaux phényle, thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi les radicaux alkyle, alkényle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

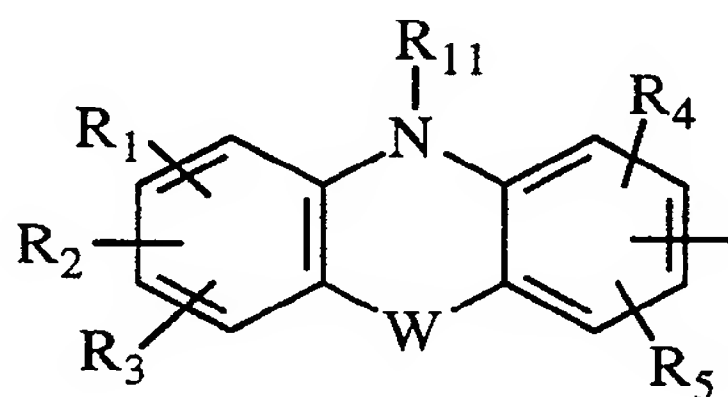
W n'existe pas, ou représente une liaison, S ou  $\text{NR}_{15}$ , dans lequel  $\text{R}_{15}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

X représente une liaison ou un radical  $-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}_{16}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{NR}_{16}-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}_{16}-$ ,  $-\text{O}-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}_{16}-\text{CO}-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}_{16}-\text{CO}-\text{NR}_{17}-$  k représentant 0 ou 1 ;

Y représente une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux  $-(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_{18}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_{18}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{NR}_{18}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{Q}-(\text{CH}_2)_n-$ , Q représentant pipérazine, homopipérazine, 2-méthylpipérazine, 2,5-diméthylpipérazine, 4-oxypipéridine ou 4-aminopipéridine, m et n étant des entiers compris de 0 à 6.

4. Produit selon l'un des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que :

A représente un radical



dans lequel  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

$\text{R}_{11}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;

B représente le radical thiophène ;

W n'existe pas, représente une simple liaison ou S ;

X n'existe pas ou représente un radical  $-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}_{16}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{NR}_{16}-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}_{16}-$ ,  $-\text{O}-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}_{16}-\text{CO}-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}_{16}-\text{CO}-\text{NR}_{17}-$ ,

k représentant 0 ou 1 ;

Y représente une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux  $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$ , Q représentant pipérazine,

5 m et n étant des entiers compris de 0 à 6 ;

$R_{16}$ ,  $R_{17}$  et  $R_{18}$  représentent un atome d'hydrogène.

5. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés suivants :

- N-[4-(phénylamino)phényl]-2-thiophénecarboximidamide ;
- 10 - 4-{[2-thiényle(imino)méthyl]amino}-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzèneacétamide ;
- {4-{[2-thiényle(imino)méthyl]amino}phénoxy}-N-[4-(phénylamino)phényl]-acétamide ;
- 4-{[2-thiényle(imino)méthyl]amino}-N-[2-(phénylamino)phényl]-benzènebutanamide ;
- 4-{[2-thiényle(imino)méthyl]amino}-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzènebutanamide ;
- 4-{[2-thiényle(imino)méthyl]amino}-N-[4-(4-méthoxyphénylamino)phényl]-
- 15 benzènebutanamide ;
- [4-(phénylamino)phényl]-carbamate de 2-{4-{[2-thiényle(imino)méthyl]amino}phényl}-éthyle ;
- N-{2-{4-{[2-thiényle(imino)méthyl]amino}phényl}éthyl}-N'-[4-(phénylamino)phényl]-urée ;
- 20 - 4-{4-{[2-thiényle(imino)méthyl]amino}phényl}-N-[4-(phénylamino)phényl]-1-pipérazine acétamide ;
- 1-{[(4-phénylamino)phénylamino]carbonyl}-4-{4-{[2-thiényle(imino)méthyl]amino}phényl}-pipérazine ;
- 4-{[2-thiényle(imino)méthyl]amino}-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzènebutanamine ;
- 25 - 3-{[2-thiényle(imino)méthyl]amino}-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzènepropanamide ;
- 4-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényl)-N-[2-(4-toluidino)phényl]butanamide ;

- 4-anilinophényl-4-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}-phényl)butanoate ;
- 4-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phényl)-  
N-[2-(4-toluidino)phényl]butanamide ;
- N'-{4-[4-(3-anilinophénoxy)butyl]phényl}-2-thiophèncarboximidamide ;
- 5 - N'-(9*H*-carbazol-3-yl)-2-thiophèncarboximidamide ;
- 4-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phényl)-N-(9*H*-carbazol-3-yl)butanamide ;
- N'-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yloxy)phényl]-2-thiophèncarboximidamide ;
- N'-{4-[(10-méthyl-10*H*-phénothiazin-2-yl)oxy]phényl}-2-thiophèncarboximidamide ;
- 4-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phényl)-  
10 N-(10*H*-phénothiazin-3-yl)butanamide ;
- N'-(4-{4-[2-(10*H*-phénothiazin-2-yloxy)éthyl]-1-pipérazinyl}phényl)-2-  
thiophèncarboximidamide ;
- 4-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}  
phényl)-N-[4-(4-toluidino)phényl]butanamide ;
- 15 - 3-anilinophényl 4-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}-phényl)butanoate ;
- 2-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phényl)-  
N-[2-(9*H*-carbazol-4-yloxy)éthyl]acétamide ;
- N-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phénéthyl)-2-anilinobenzamide ;
- N-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phénéthyl)-  
20 2-(2,3-diméthylanilino)benzamide ;
- N'-{4-[4-(2-anilinobenzoyl)-1-pipérazinyl]phényl}-2-thiophèncarboximidamide ;
- N'-(4-{4-[2-(2,3-diméthylanilino)benzoyl]-1-pipérazinyl}phényl)-  
2-thiophèncarboximidamide ;
- 4-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phényl)-N-(4-phénoxyphényl)butanamide ;
- 25 - N-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phénéthyl)-  
4-(4-hydroxyphénoxy)benzamide ;



- N-[2-(9*H*-carbazol-4-yloxy)éthyl]-2-thiophènecarboximidamide ;
  - N-[3-(9*H*-carbazol-4-yloxy)propyl]-2-thiophènecarboximidamide ;
  - N-{4-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yloxy)butyl]phényl}-2-thiophènecarboximidamide ;
  - 3-[(3-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}-benzyl)amino]-
  - 5 N-(4-anilinophényl)propanamide ;
  - N'-(4-{2-[(10*H*-phénothiazin-3-yl)méthyl]amino}éthyl)phényl)-2-thiophènecarboximidamide ;
  - N-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phénéthyl)-2-méthoxy-10*H*-phénothiazine-1-carboxamide ;
  - 10 - N'-[4-(2-{[(2-méthoxy-10*H*-phénothiazin-1-yl)méthyl]amino}éthyl)phényl]-2-thiophènecarboximidamide ;
  - N'-{4-[(10*H*-phénothiazin-2-yloxy)méthyl]phényl}-2-thiophènecarboximidamide ;
- ou d'un de leurs sels.

6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés  
15 suivants :

- {4-{[2-thiényl(imino)méthyl]amino}phénoxy}-N-[4-(phénylamino)phényl]-acétamide ;
- 4-{[2-thiényl(imino)méthyl]amino}-N-[2-(phénylamino)phényl]-benzènebutanamide ;
- 4-{[2-thiényl(imino)méthyl]amino}-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzènebutanamide ;
- [4-(phénylamino)phényl]-carbamate de 2-{4-{[2-thiényl(imino)méthyl]amino}phényl}-
- 20 éthyle ;
- 4-{4-{[2-thiényl(imino)méthyl]amino}phényl}-N-[4-(phénylamino)phényl]-1-pipérazine acétamide ;
- 3-{[2-thiényl(imino)méthyl]amino}-N-[4-(phénylamino)phényl]-benzènepropanamide ;
- 4-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phényl)-
- 25 N-[2-(4-toluidino)phényl]butanamide ;
- N'-{4-[4-(3-anilinophénoxy)butyl]phényl}-2-thiophènecarboximidamide ;

- 4-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényle)-N-(9*H*-carbazol-3-yl)butanamide ;
- N'-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yloxy)phényle]-2-thiophène-carboximidamide ;
- 4-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényle)-N-(10*H*-phénothiazin-3-yl)butanamide ;
- 5 - N'-(4-{4-[2-(10*H*-phénothiazin-2-yloxy)éthyle]-1-pipérazinyle}phényle)-2-thiophène-carboximidamide ;
- 4-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényle)-N-(4-phénoxyphényle)butanamide ;
- 3-[(3-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}-benzyle)amino]-N-(4-anilinophényle)propanamide ;
- 10 - N'-(4-{2-[(10*H*-phénothiazin-3-ylméthyle)amino]éthyle}phényle)-2-thiophène-carboximidamide ;
- N-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényl)-2-méthoxy-10*H*-phénothiazine-1-carboxamide ;
- ou d'un de leurs sels.
- 15 7. Produit selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés suivants :
- 4-{[2-thiényle(imino)méthyle]amino}-N-[2-(phénylamino)phényle]-benzènebutanamide ;
- 4-{[2-thiényle(imino)méthyle]amino}-N-[4-(phénylamino)phényle]-benzènebutanamide ;
- N'-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yloxy)phényle]-2-thiophène-carboximidamide ;
- 20 - 4-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényle)-N-(10*H*-phénothiazin-3-yl)butanamide ;
- 3-[(3-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}-benzyle)amino]-N-(4-anilinophényle)propanamide ;
- N'-(4-{2-[(10*H*-phénothiazin-3-ylméthyle)amino]éthyle}phényle)-
- 25 2-thiophène-carboximidamide ;
- ou d'un de leurs sels.

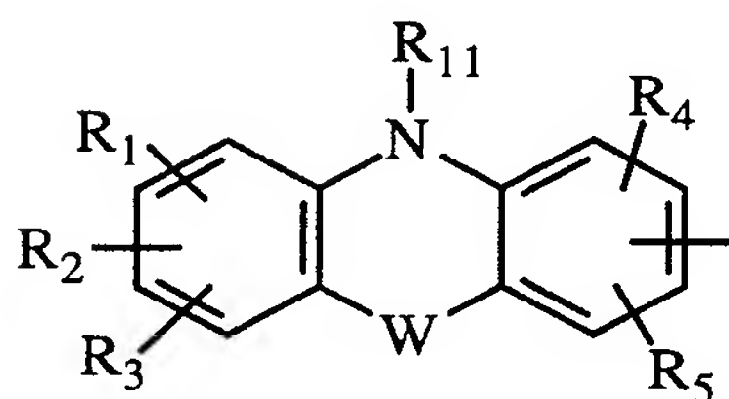
8. A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule générale (IS)



(IS)

dans laquelle

A représente un radical



dans lequel  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène,  
 5 un halogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical cyano, nitro ou  $NR_6R_7$ ,

$R_6$  et  $R_7$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou encore un groupe  $-COR_8$ ,

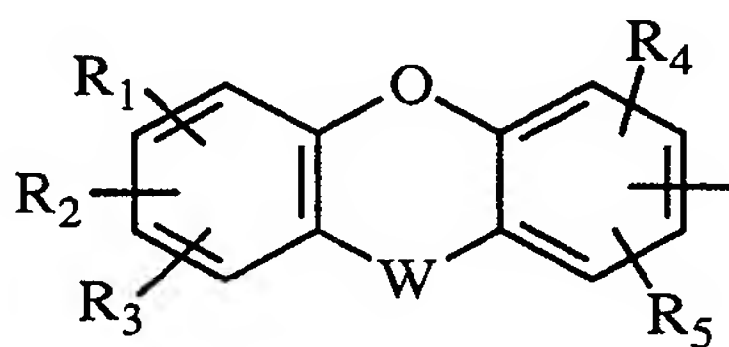
10  $R_8$  représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou  $NR_9R_{10}$ ,

$R_9$  et  $R_{10}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

$R_{11}$  représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical  $-COR_{12}$ ,

15 et  $R_{12}$  représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

ou un radical



dans lequel  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène,  
 20 un halogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical cyano, nitro ou  $NR_6R_7$ ,

$R_6$  et  $R_7$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou encore un groupe  $-COR_8$ ,

5  $R_8$  représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou  $NR_9R_{10}$ ,

$R_9$  et  $R_{10}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

10 W n'existe pas, ou représente une liaison, ou O, S ou  $NR_{15}$ , dans lequel  $R_{15}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

X représente une liaison ou un radical  $(CH_2)_k-NR_{16}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-NR_{16}-CO-$ ,  $-CO-NR_{16}-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$ ,  
k représentant 0 ou 1 ;

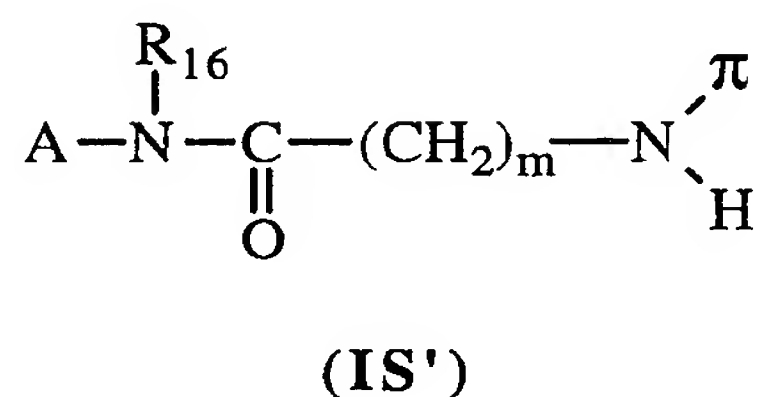
15 Y représente une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux  $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$ ,  
Q représentant pipérazine, homopipérazine, 2-méthylpipérazine, 2,5-diméthylpipérazine, 4-oxypipéridine ou 4-aminopipéridine,  
m et n étant des entiers de 0 à 6 ;

20  $\Phi$  représente une liaison ou un radical phénylène pouvant compter, outre les deux chaînes déjà représentées dans la formule générale (I), jusqu'à deux substituants choisis parmi un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe OH, et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

T représente  $NO_2$  ou  $NH_2$  ;

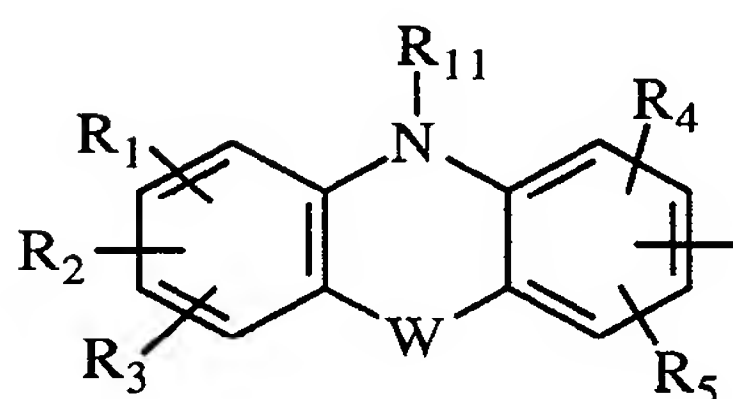
25  $R_{16}$ ,  $R_{17}$  et  $R_{18}$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

9. A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule générale (IS')



dans laquelle

A représente un radical



dans lequel R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène,  
 5 un halogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical cyano, nitro ou NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou encore un groupe -COR<sub>8</sub>,

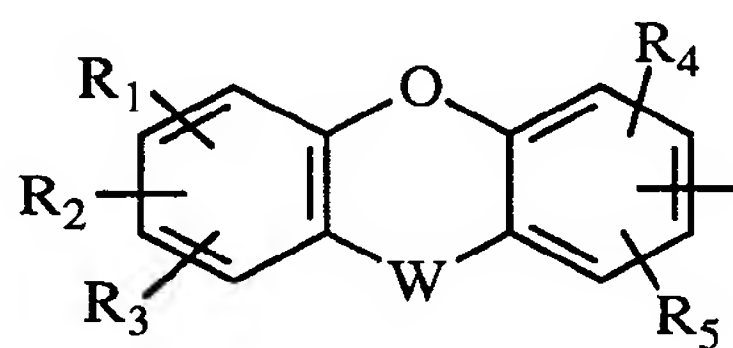
10 R<sub>8</sub> représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>,

R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

R<sub>11</sub> représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy  
 15 linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical -COR<sub>12</sub>,

et R<sub>12</sub> représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

ou un radical



dans lequel  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical cyano, nitro ou  $NR_6R_7$ ,

$R_6$  et  $R_7$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou encore un groupe  $-COR_8$ ,

$R_8$  représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou  $NR_9R_{10}$ ,

$R_9$  et  $R_{10}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

$W$  n'existe pas, ou représente une liaison, ou O, S ou  $NR_{15}$ , dans lequel  $R_{15}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

$\pi$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur de type carbamate ;

$R_{16}, R_{17}$  et  $R_{18}$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

et  $m$  représente un entier de 0 à 6.

**10.** A titre de médicament, un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit.

**11.** Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif au moins un produit selon l'une des revendications 1 à 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit.

**12.** Utilisation d'un produit de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit, pour fabriquer un médicament destiné à inhiber la NO synthase.

**13.** Utilisation d'un produit de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit, pour fabriquer un médicament destiné à inhiber la peroxydation lipidique.

**14.** Utilisation d'un produit de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit, pour fabriquer un médicament ayant à la fois une activité d'inhibition de la NO synthase et d'inhibition de la peroxydation lipidique.